HAL
open science

Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH en France à l'ère des multithérapies : des recommandations aux pratiques

Carine Jasseron

To cite this version:

Carine Jasseron. Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH en France à l'ère des multithérapies : des recommandations aux pratiques. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA11T078 . tel-00783714

HAL Id: tel-00783714

https://theses.hal.science/tel-00783714v1

Submitted on 1 Feb 2013

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

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

UNIVERSITE PARIS-SUD

Ecole doctorale 420

Année 2012 **Thèse n°_____**

THESE

Pour le

Doctorat de l'Université Paris Sud

Mention : Santé publique

Spécialité : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement par

CARINE JASSERON

Le 26 Novembre 2012

Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH en France à l'ère des multithérapies : des recommandations aux pratiques

Jury

Président :	**Pr Philippe Van De Perre**
Rapporteurs :	**Dr Annabel Desgrées du Loû**
	Dr Philippe Msellati
Examinateur :	**Dr Pierre Yves Ancel**
Directrices de thèse :	**Pr Laurence Meyer, Dr Josiane Warszawski**

Résumé

L'objectif de cette thèse est de décrire la prise en charge en France des femmes enceintes infectées par le VIH à l'ère des multithérapies, de mesurer les écarts par rapport aux recommandations, d'identifier des facteurs liés à des prises en charge non optimales du point de vue du risque de transmission et d'améliorer les recommandations pour certaines situations minoritaires encore mal étudiées. Ce travail est issu des données de l'Enquête Périnatale Française (ANRS-EPF), la seule cohorte nationale et l'une des plus larges sur le plan international, avec 17 491 couples mères-enfants inclus depuis 1986.

Actuellement, presque toutes les femmes sont traitées par multithérapie (96,5% en 2009) et le taux de transmission est inférieur à 1% (0,6% ; IC95% : 0,2-1,4). Les prises en charge non optimales du point de vue de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME) (dépistage du VIH tardif, absence ou retard à l'initiation des traitements antirétroviraux pendant la grossesse, en perpartum ou en prophylaxie post-natale, échec virologique en fin de grossesse, accouchement par voie basse malgré une charge virale non contrôlée, allaitement maternel) sont de plus en plus rares en France (0,2% à 5,5% en 2009). Le taux de césarienne reste cependant nettement plus élevé qu'en population générale, du fait notamment d'un taux élevé de césariennes programmées malgré une charge virale contrôlée, ce qui n'est pas conforme aux recommandations. On n'observe pas pour autant un taux de transmission plus bas pour les césariennes programmées lorsque la charge virale est contrôlée.

L'immigration en provenance d'un pays d'Afrique sub-saharienne est associée à un diagnostic du VIH plus tardif pendant la grossesse, mais l'accès à la PTME et l'observance semblent similaires à ceux des Françaises de métropole, une fois le diagnostic établi. La non divulgation du statut VIH maternel au père de l'enfant, plus fréquente chez les africaines, est associée à une PTME moins optimale, mais sans augmentation de la transmission mère–enfant du VIH.

Nous avons également évalué les recommandations pour certaines situations minoritaires. Pour les femmes infectées par le VIH-2 (2,6% des femmes de la cohorte EPF), dont le risque de transmission mère-enfant est spontanément faible, nos résultats contribuent à justifier une prise en charge moins intensive que celles des femmes infectées par le VIH-1. Pour les femmes nécessitant une amniocentèse, associée à un risque accru de transmission mère-enfant avant l'ère des multithérapies, nos résultats ne montrent pas d'augmentation de risque chez les femmes traitées par multithérapie.

Nos résultats sont globalement encourageants pour un système offrant un accès universel et gratuit aux soins pour le VIH, facilitant ainsi l'accès aux soins aux populations en situation de précarité, qui restent néanmoins les plus à risque de prises en charge non optimales.

Abstract: Access to prevention of mother to child HIV transmission in the multitherapy era: implementation of the guidelines

The objective of this Ph.D thesis is to describe the care received by HIV-infected pregnant women in France in the era of multitherapy, to assess how actual practices differ from recommendations, to identify factors related to non optimal care for prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) and to improve recommendations for some minority situations that have not been well evaluated.

Work for this thesis was done using data from the French perinatal cohort ANRS-EPF, the only national multicenter cohort and one of the largest, having included 17 491 mother-child couples since 1986.

Currently, almost all women are treated with multitherapy (96.5% in 2009) and the transmission rate is below 1% (0.6%; 95%CI: 0.2-1.4). Non optimal care for PMTCT (late HIV diagnosis, lack or late initiation of antiretroviral treatment during pregnancy, intrapartum and postnatal prophylaxis, virological failure at delivery, vaginal delivery despite uncontrolled viral load, maternal breastfeeding) has become increasingly rare in France (between 0.2% and 5.5% in 2009). The cesarean section rate is however clearly higher than in the general population, most notably due to a higher rate of elective cesarean section among women with a controlled viral load, which does not comply with the recommendations. And yet elective cesarean section performed on women with a controlled viral load does not result in a lower transmission rate.

Migration from a sub-Saharan African country is associated with a later HIV diagnosis during pregnancy, but access to PMTCT and adherence seem similar once HIV infection is diagnosed. Failure for a mother to disclose her HIV status to the child's father, which occurs more frequently with African women, is associated with less optimal PMTCT strategies but without any increase in MTCT rate.

We have also evaluated the recommendations for some minority situations. For HIV-2 infected women (2% of EPF cohort), who had a spontaneously lower MTC rate, our results contribute to justifying a less intensive PMTCT than for HIV-1 infected women. For women needing an amniocentesis, which, before the multitherapy era, was associated with an increased transmission rate, our results suggest that the transmission risk is no longer greater for women being treated by multitherapy.

Our findings are encouraging as they demonstrate the effectiveness of a health care system which promoting free universal access to HIV care has succeeded in reaching out the most under privileged populations, thereby making it easier for them to receive optimal care although they remain at risk for non optimal PMTCT practices.

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été effectués avec la collaboration et le soutien de nombreuses personnes que je tiens à remercier.

Je souhaite tout d'abord exprimer ma grande reconnaissance à mes 2 directrices de thèse, Josiane Warszawski et Laurence Meyer qui m'ont accompagnée et encadrée tout au long de ma thèse. Je remercie Josiane Warszawski de m'avoir laissée participer activement aux travaux scientifiques ce qui m'a permis de développer mes compétences professionnelles et scientifiques.

Je tiens à remercier Madame Annabel Desgrées du Loû et Monsieur Philippe Msellati, qui ont accepté d'être les rapporteurs de ce mémoire et Messieurs Philippe Van De Perre et Pierre Yves Ancel pour avoir accepté d'être membres du jury de cette thèse et d'évaluer mon travail.

Je tiens bien sûr à remercier tous les membres de l'équipe 4 de l'unité 1018 du CESP et surtout les membres de l'équipe EPF pour leur collaboration professionnelle et leur soutien amical, tout particulièrement Nelly Briand, Elisa Ramos, Céline Chaillot, Guillemette Antony, Henri Panjo et Marlène Peres.

J'adresse également mes remerciements aux membres de l'équipe de recherche d'EPF : Christine Rouzioux, Stéphane Blanche, Catherine Dollfus, Albert Faye, Roland Tubiana et tout particulièrement à Laurent Mandelbrot avec qui j'ai collaboré pour de nombreux articles.

Je tiens à remercier monsieur Denis Hémon pour m'avoir accueillie dans le centre qu'il dirige.

Je tiens à remercier Reynaldo Espindola et Jéhanne Bres pour leur aide à la traduction en Espagnol, du résumé d'un de mes articles.

Pour finir, je voudrais remercier ma famille et mes amis pour leur soutien.

Equipe d'accueil :

CESP INSERM U1018

Equipe Epidémiologie du VIH et des infections sexuellement transmissibles

Hôpital Bicêtre

82, rue du Général Leclerc

94 276 Le Kremlin-Bicêtre

Mots clés

VIH**,** grossesse, recommandations, pratique, prise en charge non optimale, PTME

Keywords

HIV, pregnancy, guidelines, access, non-optimal, PMTCT, practices

Table des matières

1- Introduction et Objectifs ***13***

2- Sources de données et description des caractéristiques de la population étudiée ***21***

2.1- L'enquête Périnatale Française ANRS-EPF *22*

2.2- Principales variables étudiées *27*

2.3- Description de la population étudiée *30*

3- Situations non optimales ou non conformes aux recommandations de PTME en France à l'ère des multithérapies : fréquence et évolution ***33***

4- Mode d'accouchement des femmes infectées par le VIH suivies dans EPF ***47***

5- Prise en charge des femmes infectées par le VIH-2 ***64***

6- Réalisation d'une amniocentèse chez les femmes infectées par le VIH ***82***

7- Accès à la PTME des femmes enceintes originaires d'Afrique sub-saharienne ***98***

8- Non divulgation du statut VIH au père de l'enfant : contexte et rôle sur la prise en charge des femmes enceintes ***123***

9- Discussion et conclusion ***145***

10- Bibliographie ***153***

11- Annexes ***166***

Annexe 1 : Evolution des recommandations en France *167*

Annexe 2 : Recommandations aux Etats-Unis et au Royaume-Uni *171*

Annexe 3 : Recommandations OMS pour les pays en voie de développement *173*

Annexe 4 : Tableau supplémentaire du chapitre 3 *175*

Liste des figures

Figure 1.1 : Stratégies de prise en charge pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH en France en 2010 20

Figure 2.1 : Schéma d'organisation de la cohorte française ANRS-EPF entre 1986 et 2012 26

Figure 2.2 : Evolution des inclusions de femmes enceintes infectées par le VIH dans la cohorte française EPF entre 1986 et 2009 31

Figure 2.3 : Evolution du pourcentage de grossesses de femmes séropositives originaires d'Afrique sub-saharienne entre 1986 et 2009 (EPF) 31

Figure 2.4 : Evolution du pourcentage de grossesses primipares entre 1986 et 2009 (EPF) 32

Figure 2.5 : Evolution de l'âge maternel des femmes enceintes séropositives entre 1986 et 2009 (EPF) 32

Figure 3.1 : Evolution du moment du diagnostic de VIH chez les femmes enceintes séropositives ayant accouché en France entre 1997 et 2009 (EPF) 38

Figure 3.2 : Evolution du type de traitement antirétroviral des femmes séropositives pendant la grossesse en France entre 1997 et 2009 (EPF) 39

Figure 3.3 : Evolution du mode d'accouchement des femmes séropositives en France entre 1986 et 2009 (EPF) 40

Figure 3.4 : Evolution de l'administration d'un traitement antirétroviral intra-partum chez les femmes séropositives en France entre 1997 et 2009 (EPF) 40

Figure 3.5 : Evolution des traitements prophylactiques administrés aux nouveau-nés entre 1997 et 2009 (EPF) 41

Figure 3.6 : Evolution de la charge virale proche de l'accouchement et courbe de diffusion des cART en France entre 1997 et 2009 (EPF) 42

Figure 3.7 : Evolution des paramètres immuno-virologiques à l'accouchement des femmes enceintes séropositives entre 1997 et 2009 en France (EPF) 42

Figure 3.8 : Evolution du taux de transmission mère-enfant du VIH en France entre 1986 et 2009 (EPF) 43

Liste des tableaux

Tableau 4.1 : Mode d'accouchement des femmes infectées par le VIH selon la charge virale en France entre 2005 et 2010 (EPF) *58*

Tableau 4.2 : Indications de césariennes des femmes infectées par le VIH en fonction de la charge virale en France entre 2005 et 2010 (EPF) *58*

Tableau 4.3 : Facteurs associés à la voie basse chez les femmes infectées par le VIH en fonction de la charge virale en analyse univariée en France 2005-2010 (EPF)) *59*

Tableau 4.4 : Facteurs associés à la voie basse chez les femmes infectées par le VIH en fonction de la charge virale en analyse multivariée en France 2005-2010 (EPF) *61*

Tableau 4.5 : Complications maternelles immédiates post-partum et hospitalisation prolongée chez les femmes infectées par le VIH en France entre 2005 et 2010 (EPF) *62*

Tableau 4.6 : Taux de complications et d'hospitalisation prolongée en fonction du niveau de CD4 et du mode d'accouchement chez les femmes infectées par le VIH en France 2005-2010 (EPF) *63*

Tableau 4.7 : Taux de transmission en fonction du mode d'accouchement selon différents seuils de charge virale à l'issue chez les femmes traitées par cART en France (EPF 2000-2010) *63*

Tableau 7.1 : Conditions de vie des femmes enceintes infectées par le VIH en fonction de l'origine géographique en France entre 2005 et 2009 (EPF) *107*

Tableau 7.2 : Tableau 3 de l'article 2005-2009 (associations entre stratégies de PTME non optimales et origine géographique (EPF)) *108*

Tableau 7.3 : Découverte tardive de la séropositivité pendant la grossesse en fonction de l'origine géographique en France entre 2005 et 2009 (EPF) *108*

Liste des abréviations

3 TC	Lamiduvine
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ANRS	Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales B et C
ARN	Acide Ribonucléique
ARV	Antirétroviral
AZT	Zidovudine
cART	Combinaison d'antirétroviraux puissants / anciennement HAART (Highly active Anti -Retroviral Therapy)
CESP	Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations
CV	Charge Virale plasmatique en copies/ml
ECS	European Collaborative Study
EPF	Enquête Périnatale Française
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de Confiance
IP	Inhibiteur de Protéase
IST	Infections Sexuellement Transmissibles
INNTI / NNRTI	Analogue non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse
INTI / NRTI	Analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse
OMS	Organisation Mondiale de la Santé / WHO (World Health Organisation)
ONUSIDA	Programme commun des Nations unies sur le VIH/SIDA / UNAIDS (United Nations Programme on HIV/AIDS)
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTME	Prévention de la Transmission Mère-Enfant du VIH / PMTCT Prevention of Mother to Child HIV Transmission
RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d'aménorrhée
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
TME	Transmission mère-enfant du VIH
UNICEF	Fonds des Nations unies pour l'enfance
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des productions scientifiques

Articles scientifiques publiés

-Warszawski J., Tubiana R., Le Chenadec J., Teglas J.P.,Faye A, Dollfus C., Briand N., **Jasseron C**., Rouzioux C., Blanche S., Mandelbrot L. **Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention – Résultats de l'Enquête périnatale française ANRS EPF.** BEH, 2008. 14-15.

- **Jasseron C**., Mandelbrot L., Tubiana R., Teglas J.P., Faye A., Dollfus, Le Chenadec J., Rouzioux C., Blanche S., Warszawski J. **Prevention of mother-to child HIV transmission: similar access for sub-Sahara African immigrants and for French women?** AIDS. 2008 Jul 31;22(12):1503-11

- Mandelbrot L.**, Jasseron C.,** Ekoukou D., Batallan A., Bongain A.,Pannier E., Blanche S., Tubiana R., Rouzioux C., Warszawski J**.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;200:160.e1-160.e9.

- Burgard M., **Jasseron C**., Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, Faye A, Rouzioux C, Warszawski J, Mandelbrot L **Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1** CID. 2010;51(7):833-843

- **Jasseron C**., Mandelbrot L., Dollfus C., Trocmé N., Tubiana R., Teglas J.P., Faye A., Rouzioux C., Blanche S., Warszawski J. **Non disclosure of a pregnant woman's HIV status to her partner is associated with non-optimal prevention of mother-to-child transmission** *Aids and Behavior* 2011 , DOI

Article scientifique en cours d'écriture

- **C Jasseron**, J Pollet, Y Hammou, J Sibiude, L Assoul, N Bouallag, R Tubiana, J Warszawski, L Mandelbrot, The ANRS French Perinatal Cohort. **Cesarean section in HIV-infected women treated by cART in France– ANRS EPF CO1**

Chapitre d'ouvrage

- **Jasseron C.** , Warszawski J. **L'accès à la prévention de la transmission mère-enfant du VIH en France**. In Elise de la rochebrochard. Cahier de l'INED. INED. Paris. 2008. De la pilule au bébé-éprouvette. Chap 3. (15): p. 81-96

Communications dans des colloques scientifiques

- **Posters**

- **C Jasseron**, L. Mandelbrot, S. Blanche, R. Tubiana, Le Chenadec, J.P. Teglas, K. Hamrene, Y. Benmebarek, C. Dollfus, A. Faye, C. Rouzioux, L. Meyer,J. Warszawski **Prévention de la transmission mère-enfant du VIH en France :l'accès est-il le même pour les femmes originaires d'Afrique subsaharienne et de France métropolitaine?** Conférence francophone du VIH 2007 Paris

- **Jasseron C.** Burgard M., Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, Faye A, Rouzioux C, Warszawski J, Mandelbrot L **Mother-to-Child tranmission of HIV-2 in the french ANRS Perinatal cohort EPF-CO1/11** CROI 2008 Boston

- L Mandelbrot, C Jasseron, D Ekoukou, A Batallan, A Bongain, E Pannier, S Blanche, R Tubiana11, C Rouzioux, J Warszawski. **Amniocentesis and mother-to-child HIV transmission in the French Perinatal Cohort EPF (ANRS CO1/11)** CROI 2008 Boston

- **C Jasseron,** L Mandelbrot, C Dollfus, N Trocmé, R Tubiana, JP Teglas, A Faye, C Rouzioux , S Blanche, J Warszawski **Non-disclosure of maternal HIV status to the father during pregnancy : risk factors and consequences** CROI 2010 San Francisco

- **C Jasseron**, J Pollet, Y Hammou, J Sibiude, L Assoul, N Bouallag, R Tubiana, J Warszawski, L Mandelbrot, The ANRS French Perinatal Cohort. **Mode of delivery in HIV-infected women in France between 2005 and 2009 – ANRS EPF CO1** IWHOD 2011 Prague

- **C Jasseron**, J Pollet, Y Hammou, J Sibiude, L Assoul, N Bouallag, R Tubiana, J Warszawski, L Mandelbrot, The ANRS French Perinatal Cohort. **Mode of delivery in HIV-infected women in France between 2005 and 2009 – ANRS EPF CO1.** IAS 2011 Rome

- **Présentations orales**

- **C. Jasseron**, J Warszawski, S Blanche, C Rouzioux, J Le Chenadec, C Dollfus, A Faye, K Hamrene, J Teglas, R Tubiana, L Mandelbrot **Prevention of mother-to-child HIV transmission : Is access to care different for Sub-saharan immigrant women than for French women?** Dormont 2007 Paris

- **C. Jasseron** ; L. Mandelbrot ; Blanche, R. Tubiana, J. Le Chenadec , J.P. Teglas , C. Dollfus , A. Faye, C. Rouzioux, **Is marital status and information of the father associated with access to prevention of mother-to-child HIV transmission.** Dormont 2009 Paris

- **C. Jasseron. Grossesse, VIH et précarité.** 1ère journée périnatale et infection par le VIH de Cochin – Port Royal. Vendredi 21 Octobre 2011

1- Introduction et Objectifs

En 2010, l'UNAIDS estimait à 34 millions [31,6–35,2 millions] le nombre de personne vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dans le monde dont 50% de femmes, potentiellement concernées par le risque de transmettre le virus à leur enfant lors de la grossesse (1). En 2010, 390 000 enfants de moins de 15 ans ont été infectés par le VIH selon les estimations ONUSIDA (1) dont la majorité par transmission mère-enfant (2 , 3).

En l'absence de tout traitement antirétroviral administré à la mère et au nouveau-né, le taux de transmission mère-enfant du VIH (TME) varie selon les études de 14% à 32% dans les pays industrialisés (4 , 5) et de 25% à 48% dans les pays à ressources limitées (5 , 6 , 7). Cette transmission a lieu dans un tiers des cas au cours des dernières semaines de grossesse par passage transplacentaire (contamination *in utero*) et dans deux tiers des cas pendant le travail et l'accouchement lors de contacts directs du sang ou des sécrétions vaginales maternelles infectées avec la peau et les muqueuses de l'enfant et/ou lors de l'ingestion par le nouveau-né des sécrétions ou du sang maternel (5 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12). L'allaitement maternel accroit le risque de transmission de 10 à 30% supplémentaire. Ce risque est d'autant plus élevé que l'allaitement est prolongé (13 , 14 , 15 , 16 , 17, 18). Certains facteurs favorisent la transmission périnatale en l'absence de prophylaxie antirétrovirale et sont liés à :

- l'infection VIH elle-même : primo-infection en cours de grossesse (19 , 20), immunodépression et/ou charge virale élevée en fin de grossesse (14 , 21 , 22 , 23 , 24 , 25 , 26 , 27 , 28 , 29 , 30 , 31 , 32);
- le type de virus : le risque est plus élevé avec le VIH-1 que le VIH-2 (33 , 34 , 35 , 36 , 37).
- des facteurs obstétricaux : grossesses gémellaires, le premier jumeau étant plus souvent infecté (38), gestes plus ou moins invasifs pendant la grossesse tels que amniocentèse, amnioscopie, cerclage du col (39), accouchement par voie basse comparée à une césarienne à membranes intactes (21 , 30 , 31 , 40 , 41 , 42 , 43), rupture prématurée des membranes (23 , 39 , 44 , 45), durée prolongée d'ouverture de l'œuf (45), liquide amniotique sanglant ou hémorragie pendant le travail (39), chorio-amniotite (31), infections sexuellement transmissibles (39).

L'efficacité préventive d'un traitement antirétroviral administré pendant la grossesse a été démontrée pour la première fois en 1994 par l'essai américano-français ACTG076-ANRS024 (4 , 22 , 46 , 47). C'est ainsi qu'en France le risque de transmission mère-enfant du VIH est passé de 20% avant 1994 à environ 8% après l'introduction de la monothérapie de

zidovudine. Cet essai a été suivi de l'essai MOD-Trial/ANRS050 qui a démontré l'effet protecteur de la césarienne programmée (41, 48) dont l'effet synergique avec la zidovudine avait été mis en évidence dans la cohorte française (40). Enfin l'essai ANRS 075 a montré l'efficacité préventive accrue d'une association d'antirétroviraux (lamivudine-zidovudine) par rapport à la zidovudine seule (49). A partir des années 2000, dans les pays industrialisés, la diffusion massive des combinaisons antirétrovirales puissantes (cART), disponibles depuis 1996, administrées pendant la grossesse et associées à d'autres stratégies (césarienne programmée en cas de charge virale maternelle non contrôlée, prophylaxie par zidovudine intrapartum et post-natale, et absence d'allaitement) s'est accompagnée d'une chute spectaculaire du taux de transmission mère-enfant du VIH atteignant environ 1% en Europe et aux Etats-Unis (32 , 43 , 49, 50 , 51, 52 , 53 , 54 , 55 , 56 , 57). Moins de 20 enfants infectés naissent annuellement en France. Le taux de transmission est d'autant plus bas que la durée de traitement est longue et la charge virale contrôlée précocement (43 , 57, 58), et ce taux est presque nul chez les femmes traitées par cART de manière efficace depuis le début de la grossesse. Ceci a conduit à une intensification des traitements antirétroviraux administrés aux femmes enceintes séropositives.

L'accès à la prévention de la transmission mère-enfant constitue donc un enjeu important de santé publique, d'autant plus qu'avec l'efficacité des multithérapies se profile désormais l'espoir d'une possible éradication de la TME (59), comme en témoigne le titre du séminaire de l'UNICEF « Eliminons la transmission du VIH de la mère à l'enfant »[1] ainsi que le plan mondial de l'ONUSIDA « pour éliminer les nouvelles infections à VIH chez les enfants à l'horizon 2015 et maintenir leurs mères en vie » (60). Pourtant, dans les pays à ressources limitées, le taux de TME, inférieur à 10% dans certains sites pilotes de recherche en Afrique sub-saharienne (61), atteint 27% pour les 22 pays prioritaires du Plan Mondial (1). Ce taux élevé est principalement dû à l'insuffisance de dépistage prénatal du VIH et d'accès aux traitements antirétroviraux. Dans les pays à ressources limitées, selon les estimations 2010, seulement 35% des femmes enceintes avaient un accès au dépistage du VIH, 48% des femmes enceintes séropositives avaient reçu un traitement antirétroviral, et 42% des enfants nés de mères séropositives avaient reçu un traitement prophylactique post-natal (1). L'allaitement maternel entraîne une moindre mortalité infantile dans les régions où les conditions sanitaires rendent difficile l'usage précoce de lait artificiel (18 , 62 , 63 , 64). Les recommandations

[1] (*http://www.unicef.fr/userfiles/UNICEF-France_Dossier-Presse_Conference-VIH-SIDA_2011.pdf*).

récentes de l'OMS préconisent dans ces régions un allaitement maternel exclusif associé à un traitement antirétroviral maternel ou néonatal (65).

Au cours des quinze dernières années, les recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH ont fortement évolué et sont mises à jour régulièrement à l'échelle nationale (66 , 67 , 68 , 69 , 70 , 71 , 72 , 73), à l'échelle européenne (recommandations EACS) (74) et à l'échelle internationale pour les pays à ressources limitées (recommandations OMS, annexe 3)(65).

En France, ces recommandations sont publiées, depuis 1990, dans un rapport rédigé par un groupe d'experts scientifiques qui fait la synthèse des stratégies optimales de prise en charge thérapeutique et clinique des personnes infectées par le VIH, mis à jour tous les deux ans environ. Ces rapports, dont le dernier date de 2010, sont disponibles sur le site *http://www.sante.gouv.fr*. La diffusion de certaines pratiques a précédé en partie les recommandations officielles. Dès 1994, un traitement antirétroviral a été préconisé à titre systématique pendant la grossesse pour toutes les femmes enceintes infectées par le VIH, qu'elles aient ou non une indication de traitement pour leur propre santé. A partir de la fin des années 1990, une intensification progressive des stratégies antirétrovirales administrées pendant la grossesse est observée. Les mono ou bithérapies d'inhibiteurs nucléosidiques, réservées au début des années 2000 aux femmes ayant un bon statut immuno-virologique, ont été abandonnées au profit d'une prescription de plus en plus fréquente de multithérapies puissantes, qui est recommandée pour toutes les femmes enceintes à partir du rapport d'experts de 2004. Cette intensification porte aussi sur l'allongement de la durée de traitement. D'une part, avec l'élargissement des indications thérapeutiques hors grossesse, un nombre croissant de femmes débute la grossesse en étant déjà sous traitement, ce qui concerne en 2010 environ 59% des grossesses incluses dans l'Enquête Périnatale Française (EPF) qui recrute environ 70% des femmes enceintes séropositives en France. D'autre part, les résultats récents issus d'EPF (43 , 57, 58) ou d'autres équipes (52 , 55) ont conduit à initier de plus en plus précocement des cART pour les femmes n'ayant pas d'indication pour elles-mêmes. Pour ces femmes, le rapport de 2008 recommandait de commencer le traitement au plus tard à 28 semaines d'aménorrhée (SA), et dès le début du deuxième trimestre en cas de charge virale initiale élevée ou en cas de risque d'accouchement prématuré (75). Le rapport de 2010 renforce ces recommandations en évoquant la possibilité de commencer dès 14 semaines d'aménorrhée même en dehors de facteurs de risque et au plus tard à 26 SA, dans le

but d'atteindre au plus vite un bon contrôle virologique en cours de grossesse (68) (Figure 1.1). Le traitement de première intention comporte généralement deux inhibiteurs nucléosidiques (le plus souvent Zidovudine et Lamivudine) associés à un inhibiteur de protéase boosté (le plus souvent Lopinavir/r). Une monothérapie de Zidovudine reste néanmoins envisageable dans certains cas rares après discussion pluridisciplinaire. Les recommandations portant sur les autres phases prophylactiques ont en revanche peu varié : accouchement à terme par césarienne programmée, recommandé depuis 1997, et réservé depuis 2002 aux femmes accouchant avec une charge virale supérieure à 400 copies/ml, perfusion de zidovudine pendant le travail et l'accouchement, administration au nouveau-né d'une prophylaxie antirétrovirale pendant quatre à six semaines, essentiellement par monothérapie de zidovudine. L'allaitement maternel est contre-indiqué dans tous les cas.

Depuis la disponibilité des cART, certaines situations sont ainsi clairement non conformes aux recommandations françaises :

- un dépistage du VIH tardif, au-delà du deuxième trimestre de grossesse
- l'absence de traitement antirétroviral pendant la grossesse, pendant l'accouchement, et chez le nouveau-né en prophylaxie post-natale
- une initiation tardive du traitement antirétroviral, au-delà de 32 semaines d' d'aménorrhée
- un traitement par monothérapie chez une femme qui a une charge virale mal contrôlée
- une charge virale élevée en fin de grossesse
- un accouchement par voie basse avec une charge virale mal contrôlée en fin de grossesse
- l'allaitement maternel[1].

Les recommandations peuvent cependant être difficiles à mettre en œuvre dans certaines situations. Des événements inattendus peuvent survenir pendant la grossesse, interférant avec la prise en charge du VIH et le suivi obstétrical. En particulier, l'accouchement peut survenir de manière inopinée, avant ou à terme, loin de la maternité prenant en charge la patiente. Par ailleurs, les recommandations reposent sur des niveaux de preuve d'efficacité et d'innocuité faibles pour certaines situations rares, comme par exemple la prise en charge des grossesses

[1] Les options récentes d'allaitement protégé (en association avec un traitement antirétroviral prophylactique maternel ou néonatal) pour les pays à ressources limitées recommandées par l'OMS ne sont pas actuellement proposées dans les pays industrialisés où l'allaitement artificiel ne présente aucun danger pour le nouveau-né.

gémellaires, la réalisation de certains gestes invasifs en cours de grossesse comme l'amniocentèse, ou encore la prise en charge des infections par le VIH-2 qui ne concernent que 2% des nouveaux diagnostics de VIH en France.

Par ailleurs, un contexte social, environnemental, culturel ou psychologique défavorable peut constituer un obstacle à l'application adéquate des mesures de PTME. La très grande majorité des femmes séropositives accouchant en France sont des migrantes nées en Afrique sub-saharienne. Plusieurs études ont montré que les migrants infectés par le VIH ont des conditions de vie plus précaires (76 , 77 , 78 , 79), pouvant entraîner un dépistage plus tardif (80 , 81) ou un accès aux soins à un stade avancé de la maladie (82), ainsi qu'une moins bonne observance thérapeutique (83 , 84). Un retard dans le dépistage du VIH ou de la prise en charge de la grossesse peut entraîner un retard préjudiciable à l'initiation du traitement antirétroviral.

D'autre part, la non-révélation du statut VIH à l'entourage, et en particulier au conjoint, peut compliquer la prise de traitements (85 , 86) et rendre suspecte l'absence d'allaitement. Le rôle positif du soutien du conjoint lorsqu'il est au courant de la séropositivité de la mère dans la mise en œuvre des stratégies de PTME a été rapporté dans quelques études (87 , 88 , 89).

L'Enquête Périnatale Française (ANRS-EPF) est une cohorte nationale multicentrique qui inclut environ 70% des femmes séropositives accouchant en France depuis 1986. Cette cohorte est donc assez représentative des pratiques adoptées en France pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et permet d'étudier les évolutions de ces pratiques et les éventuels écarts aux recommandations qui peuvent survenir.

L'objectif de cette thèse est de décrire la prise en charge en France des femmes enceintes infectées par le VIH à l'ère des multithérapies, de mesurer les écarts par rapport aux recommandations, d'identifier des facteurs liés à des prises en charge non optimales du point de vue du risque de transmission et d'évaluer l'efficacité des modalités de prise en charge récentes dans certaines situations minoritaires encore mal étudiées.

La première partie décrit les sources de données utilisées et les caractéristiques de la population étudiée.

Les six parties suivantes correspondent aux résultats des travaux réalisés :

- La 1ère étude décrit l'évolution de la fréquence des principales situations non conformes aux recommandations entre 1997 et 2009

- La 2ème étude explore l'évolution des modes d'accouchement, leurs indications et leurs conséquences en termes de morbidité immédiate et de transmission du VIH, dans cette population où la moitié des femmes seulement accouche par voie basse (article en cours de rédaction)

- La 3ème étude évalue les modalités de PTME proposées à la sous-population très minoritaire des femmes infectées par le VIH-2, dont le taux de transmission verticale est spontanément plus faible que pour le VIH-1 (article publié (90))

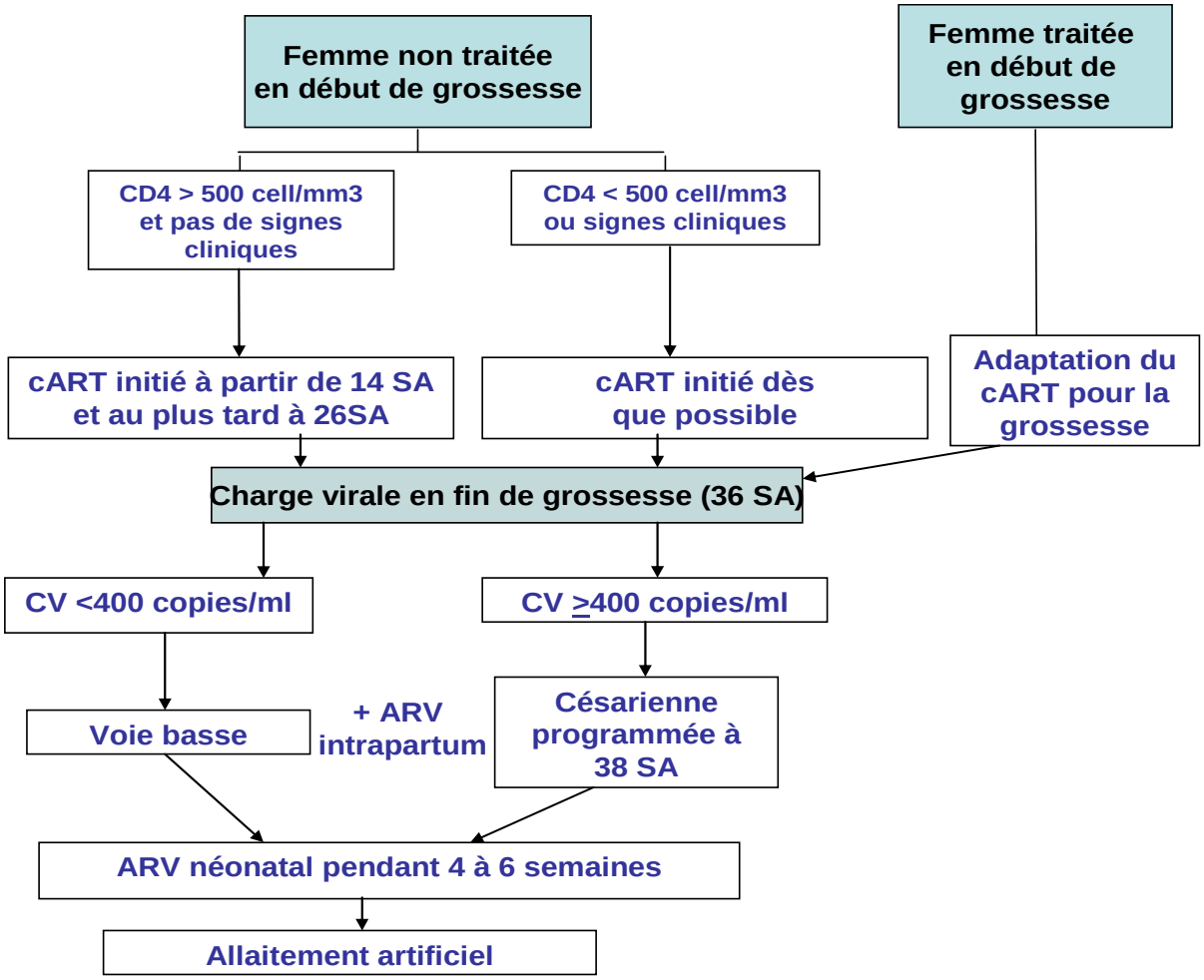
- La 4ème étude décrit l'évolution des conditions de réalisation des amniocentèses, associées à un risque accru de transmission verticale avant l'ère des multithérapies, et évalue ce risque depuis la disponibilité des combinaisons antirétrovirales puissantes (article publié (91))

- La 5ème étude explore l'accès à la PTME pour les femmes migrantes originaires d'Afrique sub-saharienne qui représentent plus de deux tiers des femmes séropositives accouchant en France (article publié (92))

- La 6ème étude analyse la fréquence et les facteurs associés à la non divulgation du statut VIH des femmes enceintes au père de l'enfant à naître, et évalue son rôle sur une prise en charge non optimale de la PTME (article publié (93))

La conclusion générale portera sur la synthèse et les perspectives de ces résultats.

Figure 1.1 : Stratégies de prise en charge pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH en France en 2010 (recommandations du rapport d'experts 2010) (68)



2- Sources de données et description des caractéristiques de la population étudiée

2.1- L'enquête Périnatale Française ANRS-EPF

L'Enquête Périnatale Française (EPF) est une cohorte prospective nationale multicentrique soutenue par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales (ANRS). Cette cohorte a inclus depuis 1986, 17 491 femmes enceintes infectées par le VIH ayant accouché dans une centaine de maternités en France métropolitaine et dans les Départements d'Outre-mer (DOM). Depuis le début des années 2000, environ 1000 femmes sont incluses chaque année, représentant environ 70% des femmes enceintes séropositives en France d'après des estimations non publiées.

EPF est coordonnée par Josiane Warszawski dans l'équipe 4 (Epidémiologie du VIH et des infections sexuellement transmissibles) du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP)-INSERM U1018, les locaux d'EPF sont situés à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre.

2.1.1 Principaux objectifs

Les principaux objectifs de cette cohorte sont les suivants : décrire l'évolution au cours du temps du taux de transmission mère-enfant du VIH et sa prévention ; évaluer le rapport bénéfice/risque des stratégies de prévention de la transmission mère-enfant du VIH ; identifier les facteurs de risque de transmission et les situations de vulnérabilité exposant à une prise en charge non optimale des femmes enceintes à l'ère des cART ; évaluer la tolérance des stratégies de PTME sur le déroulement et l'issue des grossesses et chez les enfants non infectés par le VIH ; décrire, comprendre et mesurer l'impact des difficultés liées à la prise en charge sur le long terme des enfants infectés par voie périnatale.

2.1.2 Inclusion et modalités de suivi

Critères d'inclusion :

Les femmes enceintes infectées par le VIH-1 et/ou le VIH-2, désirant accoucher dans l'une des maternités participant à l'enquête, sont incluses prospectivement dans la cohorte EPF au plus tard à l'accouchement. Le moment de l'inclusion pendant la grossesse a varié au cours du temps, et diffère depuis 2005 selon deux modalités de participation à EPF qui seront détaillées plus loin.

Modalités et durée de suivi :

La prise en charge du VIH et de la grossesse et des enfants ainsi que le calendrier de ce suivi sont calés sur les recommandations nationales, sans aucun examen ou intervention spécifique à la recherche.

Les mères sont suivies jusqu'à une semaine après l'accouchement et les enfants jusqu'à 18-24 mois s'ils s'avèrent non infectés ou tant que leur statut VIH reste indéterminé. En cas de diagnostic d'infection par le VIH, les enfants sont inclus pour un suivi semestriel jusqu'à 18 ans. Après 18 ans, l'inclusion dans la cohorte Coverte, qui recrute depuis 2 ans des jeunes adultes infectés dans l'enfance, leur est proposée.

Les questionnaires sont remplis par les cliniciens avec l'assistance éventuelle de techniciens d'études cliniques. Un questionnaire récapitulatif à l'issue de la grossesse porte sur des données sociodémographiques, obstétricales, thérapeutiques, cliniques et biologiques et l'issue de la grossesse. Les questionnaires sur la prise en charge des enfants (traitements, clinique, biologique, co-infections) sont remplis à la naissance, 6 mois (récapitulant les événements à 1 et 3 mois), 12 mois et 18-24 mois pour les enfants dont le diagnostic VIH n'est pas positif.

Un monitorage sur site pour les données incomplètes ou incohérentes est effectué par des moniteurs d'études cliniques attachés à l'équipe de coordination.

Depuis 2005, EPF comporte trois dispositifs complémentaires :

- **Un volet détaillé pour l'étude de la transmission du virus de la mère à l'enfant (ANRS CO1-EPF**) : inclusion le plus tôt possible pendant la grossesse des mères séropositives pour le VIH et suivi des enfants jusqu'à 24 mois dans les plus grosses maternités d'EPF, avec des questionnaires détaillés (18 sites obstétricaux en Ile de France et 8 sites obstétricaux en province, soit environ 750 inclusions annuelles).
- **Un volet simplifié constituant avec le volet ci-dessus un observatoire épidémiologique et de pharmacovigilance des enfants non infectés (ANRS CO11-EPF)** : ce dispositif allégé (inclusion des mères à l'accouchement et recueil d'informations réduit) est implanté dans des maternités plus petites ou ayant refusé de participer à CO1 (16 sites en Ile de France, 25 en province, et 4 dans les DOM, soit environ 300 inclusions annuelles). Il a pour but de compléter le volet précédent afin de constituer un dispositif d'alerte pour surveiller l'évolution du taux de transmission et des pratiques préventives en France et

surtout repérer la survenue de toxicité chez les enfants exposés en période périnatale aux antirétroviraux.

- **Une cohorte d'enfants infectés par le VIH diagnostiqués avant l'âge de 13 ans (ANRS CO10-EPF)** : cohorte des enfants infectés issus des couples mère-enfant inclus entre 1986 et 2004 dans EPF et, depuis 2005, de tous les enfants de moins de 13 ans nouvellement pris en charge dans les principaux sites d'EPF (13 sites en Ile de France et 9 sites en province). Ces enfants sont suivis jusqu'à 18 ans. Au-delà, ils sont éligibles pour être inclus dans la nouvelle cohorte ANRS CO19-Coverte dont les inclusions ont débuté en 2010.

2.1.3 Ethique et consentement

L'enquête CO1 dont l'ANRS est promoteur, correspond à une évolution de l'Enquête Périnatale Française qui a reçu un avis favorable du CCPPRB de Paris-Cochin (EPF - Etude prospective multicentrique de la transmission materno-fœtale du VIH-1 et du VIH-2 et de sa prévention - ANRS EP13 - Référence N° 1304) le 10 juin 1997, suivis d'amendements dont le dernier est le N°8 du 9 mars 2010). Cette enquête a reçu un avis favorable de la CNIL le 29 décembre 2004. **La cohorte CO10** dont l'ANRS est promoteur a reçu un avis favorable du CCPPRB de Paris-Cochin (Cohorte d'enfants infectés par le VIH - ANRS EP 35 - N° 2167) en juin 2004, suivis d'amendements dont le dernier est le N°1 du 11 mars 2008, et un avis favorable de la CNIL (N°05-1014) le 19 janvier 2005, amendé le 25 août 2008.

L'observatoire CO11 est une enquête sans promoteur, pour laquelle les données recueillies chez les mères et les enfants correspondent à des données du suivi médical habituel dans ce contexte, sans examens cliniques ou biologiques spécifiques à cette étude. CO11 a obtenu un avis favorable de la CNIL le 2 juillet 2006 (N°904471 version 1).

Une note d'information est remise individuellement à toutes les femmes éligibles. La signature d'un consentement écrit n'est exigée que pour les femmes acceptant un prélèvement pour la biothèque. En l'absence de prélèvement de biothèque, une attestation est signée par le médecin investigateur qui s'engage à avoir informé et obtenu l'accord de sa patiente pour sa participation et celle de l'enfant à naître à EPF, compte tenu du fait qu'aucune donnée médicale et aucun examen réalisé dans le cours du suivi clinique n'est spécifique à cette recherche. Dans le volet CO11, cette attestation signée n'est pas requise.

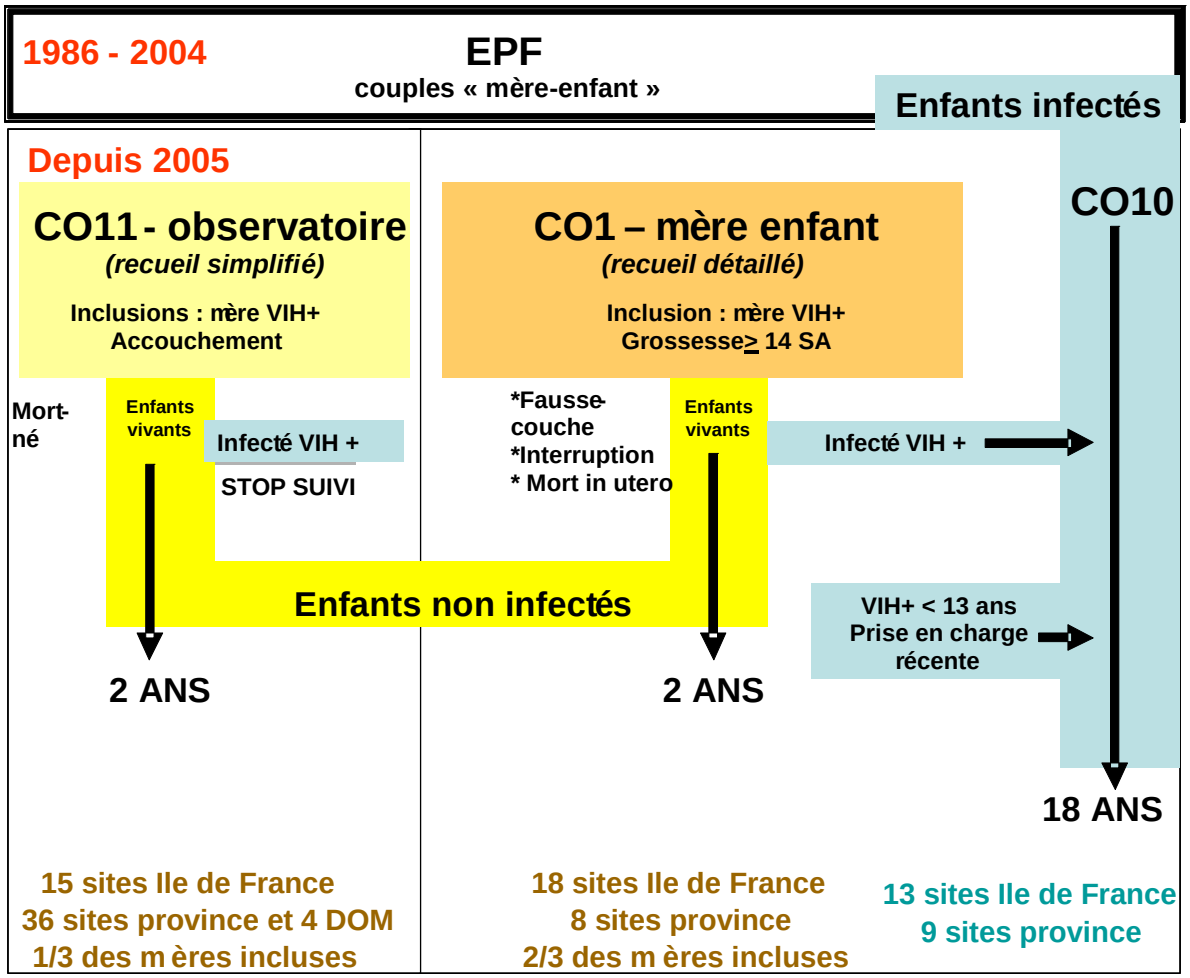
Les données transmises au centre coordinateur sont anonymisées par un numéro d'identifiant dont la correspondance avec les données nominatives sont conservées sur site pour le monitorage.

2.1.4 Participation

Toutes les femmes enceintes éligibles pour les cohortes périnatales (CO1 et CO11) doivent être notées par les investigateurs sur une fiche d'exhaustivité semestrielle à retourner au centre coordinateur, avec le motif de non inclusion éventuelle. Une fois par an, les moniteurs se rendent dans chaque maternité pour vérifier l'exhaustivité des inclusions des mères et l'issue des grossesses (naissances vivantes, morts in utero, interruptions de grossesse, fausses couches tardives), identifier les causes de non participation, récupérer les consentements et les attestations, et éventuellement aider au rattrapage des retards de remplissage. Les relances pour les questionnaires non reçus (manquants à l'échéance prévue en fonction des inclusions signalées pour les mères et des questionnaires de suivi déjà reçus) sont automatisées chaque trimestre par courrier et envoyées à chaque site.

La non nécessité pour les femmes d'avoir à signer un document facilite leur participation et garantit ainsi un des objectifs majeurs d'EPF qui est de décrire les évolutions d'accès à la PTME en France, notamment dans les populations les plus vulnérables. En 2011, le bilan annuel effectué par le monitorage sur site au sein de chaque maternité participant à EPF montrait que moins de 5% des femmes enceintes séropositives n'avaient pas été incluses dans la cohorte. A l'échelle nationale, une estimation montrait une couverture des femmes enceintes séropositives de 70% environ. Cette estimation de couverture devrait faire l'objet prochainement d'une analyse spécifique.

Figure 2.1 : Schéma d'organisation de la cohorte française ANRS-EPF entre 1986 et 2012



2.2- Principales variables étudiées

Les informations utilisées pour les travaux rapportés dans cette thèse proviennent principalement des questionnaires « mère » portant sur les femmes enceintes, la grossesse et l'issue.

Un tronc commun de variables est disponible dans toutes les périodes et volets d'EPF :

- **données sociodémographiques maternelles au moment de la grossesse** : âge, origine géographique
- **informations sur la grossesse actuelle** : date des dernières règles, date de début de grossesse, date et terme de première consultation prénatale dans la maternité, grossesse multiple
- **informations sur les antécédents obstétricaux** : nombre de grossesses antérieures, d'enfants nés vivants, de grossesses extra-utérines (GEU), d'interruptions volontaires de grossesse (IVG), d'enfants morts nés, de fausses couches, d'interruptions médicales de grossesse (IMG) et dates d'accouchement des grossesses antérieures incluses dans EPF
- **informations sur le VIH** : type de VIH de la mère (VIH-1, VIH-2, ou les deux), date du diagnostic (avant ou pendant la grossesse), antécédents de molécules antirétrovirales reçues avant la grossesse, détail de la succession des traitements antirétroviraux reçus pendant la grossesse jusqu'à l'issue (molécules, date et fin de chaque séquence), interruptions (dates et motifs), traitement intra-partum reçu, mesure la plus proche de l'accouchement de CD4 et d'ARN-VIH plasmatique. Le seuil de détection de charge virale a varié selon les périodes ; pour la majorité des analyses, le seuil de 400 copies a été utilisé car il couvre à peu près toutes les périodes.
- **données sur l'issue de la grossesse** : date, terme, type d'issue, mode d'accouchement.

D'autres données proviennent du volet détaillé CO1 à partir de 2005 *(concernant les plus grosses maternités recrutant deux tiers des grossesses participantes)*

- **informations sociodémographiques et sur les conditions de vie** à l'inclusion : activité professionnelle, pays de naissance et nationalité de la femme enceinte et du père de l'enfant à naître, pays de naissance de la grand-mère maternelle de l'enfant à naître, statut marital et cohabitation avec le père, révélation du statut VIH maternel au père depuis

l'inclusion jusqu'à l'accouchement ou au post-partum, statut VIH du père (non testé, positif ou négatif)

- **informations sur le VIH** : mode de contamination présumé, antécédents d'évènements classant SIDA (stade C), primo-infection VIH au cours de la grossesse, bilans de CD4 et charge virale plasmatique effectués depuis le début de la grossesse jusqu'à l'issue
- **récapitulatif clinique** : pathologies survenues en cours de grossesse (infections cervico-vaginales, IST, herpès, pré-éclampsie, diabète gestationnel, cholestase, hémorragie, pathologies classant SIDA) et les hospitalisations (motif et durée)
- **manœuvres invasives** effectuées au cours de la grossesse : amniocentèse[1], cerclage, biopsie du trophoblaste, autres
- **données sur l'accouchement** : indication de césarienne, durée d'ouverture de l'œuf[2], rupture prématurée des membranes[3], extraction instrumentale
- **informations sur les suites de couches immédiates :** complications, reprise chirurgicale et hospitalisation de plus de 7 jours.

Les questionnaires de naissance et de suivi du nouveau né (6 mois, 12 mois et 24 mois) permettent de recueillir les données sur **l'allaitement maternel** et **le diagnostic d'infection** du nouveau né ainsi que le poids et la taille à la naissance, et le devenir clinique et biologique de l'enfant jusqu'à 2 ans.

Diagnostic d'infection chez le nouveau-né

Le diagnostic d'infection par le VIH est affirmé à partir de deux tests virologiques positifs (PCR ADN-VIH-1 ou PCR ARN-VIH-1, culture cellulaire et antigène P24 pour les périodes plus anciennes pour le diagnostic VIH-1 et PCR ADN-VIH-2 exclusivement, pour le diagnostic du VIH-2) et/ou une sérologie positive réalisée après 18 mois.

Le diagnostic de non-infection par le VIH de l'enfant est affirmé par deux tests virologiques négatifs réalisés au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique et/ou une sérologie négative réalisée après 18 mois.

La transmission est considérée comme ayant eu lieu *in utero* lorsqu'un résultat de PCR VIH est positif dans les 7 premiers jours de vie.

---

[1] Les données sur l'amniocentèse ne sont pas recueillies dans les questionnaires entre 2001 et 2004

[2] Les données sur la durée d'ouverture de l'œuf ne sont pas recueillies dans les questionnaires entre 2001 et 2004

[3] Les données sur la rupture prématurée des membranes ne sont pas recueillies dans les questionnaires entre 2001 et 2004

Pour toutes les analyses, le taux de transmission est estimé à partir de l'ensemble des enfants pour lesquels le statut VIH est complètement déterminé.

Cependant, le statut est indéterminé pour une partie des enfants au moment des analyses, soit parce que l'ensemble des tests virologiques et/ou la sérologie de 18-24 mois n'ont pas été réalisés, ou réalisés avant la fin du traitement prophylactique, soit parce que l'enfant a été perdu de vue avant la fin du suivi, soit, le plus souvent, parce que les questionnaires de suivi n'ont pas encore été renvoyés au centre coordinateur. Ceci explique que la proportion de statut indéterminé est plus élevée pour les enfants nés après 2008, d'autant plus qu'il y a un retard de 2 à 3 ans dans la récupération de l'ensemble des questionnaires de suivi d'une cohorte annuelle.

C'est pourquoi les estimations de taux de transmission sont également faites à partir de tous les enfants non décédés à la naissance, en considérant comme non infectés les enfants pour lesquels le statut n'est pas complètement déterminé, mais n'ayant présenté aucun test positif. L'analyse des taux de transmission montre que ces estimations sont très proches des taux estimés à partir des enfants ayant un statut complètement déterminé.

2.3- Description de la population étudiée

La sélection des femmes enceintes varie selon les travaux rapportés dans cette thèse et est précisée au début de chaque chapitre correspondant. Nous décrivons ci-dessous les caractéristiques de la population source ayant contribué à la majorité des analyses, c'est-à-dire les femmes ayant accouché avant 2010. Un délai de 3 ans environ est nécessaire pour que l'ensemble des données correspondant à une année de naissance soient monitorées et saisies pour l'ensemble des couples mère-enfants.

Au total, 15511 femmes enceintes infectées par le VIH-1 et le VIH-2 ayant accouché entre 1986 et 2009 ont été incluses dans les maternités de France métropolitaine et des départements d'Outre-mer participant à EPF.

Le nombre de femmes incluses dans EPF a augmenté de 1986 à 2000 pour se stabiliser depuis autour de 1000 femmes chaque année (Figure 2.2). Le taux de grossesse multiple a augmenté de 1% avant 1990 à environ 2% depuis 1999 (test de tendance : $p < 0,01$). Cette augmentation est également observée en population générale, elle est en partie liée à l'augmentation de l'âge maternel et du recours au traitement contre l'infertilité et les FIV (94).

La moitié des femmes incluses à l'occasion d'une grossesse survenue en 2009 avait déjà été incluse pour une grossesse précédente dans EPF. L'inclusion des femmes primipares a fortement diminué en 20 ans, passant de 51,5% en 1989 à 27,2% en 2009 (test de tendance : $p < 0,01$) (Figure 2.4), tandis que l'âge médian des mères pendant la grossesse augmentait de 26 ans à 33 ans dans la même période. Cette augmentation de l'âge maternel est observée même chez les primipares, chez qui la proportion de femmes de plus 35 ans est passée de 0% en 1989 à 21,9% en 2009 (test de tendance : $p < 0,01$) (Figure 2.5).

On note une proportion croissante de femmes originaires d'Afrique sub-saharienne : 13,4% en 1986, 64,9% en 2004 et 76,1% en 2009 (test de tendance : $p < 0,01$) (Figure 2.3). En 2009, comparées aux femmes originaires de France métropolitaine, elles étaient plus jeunes (âge médian : 32 ans vs 34 ans, $p<0,01$) et plus souvent multipares (75,8% vs 65,0%, $p<0,01$).

Figure 2.2 : Evolution des inclusions de femmes enceintes infectées par le VIH dans la cohorte française EPF entre 1986 et 2009

.

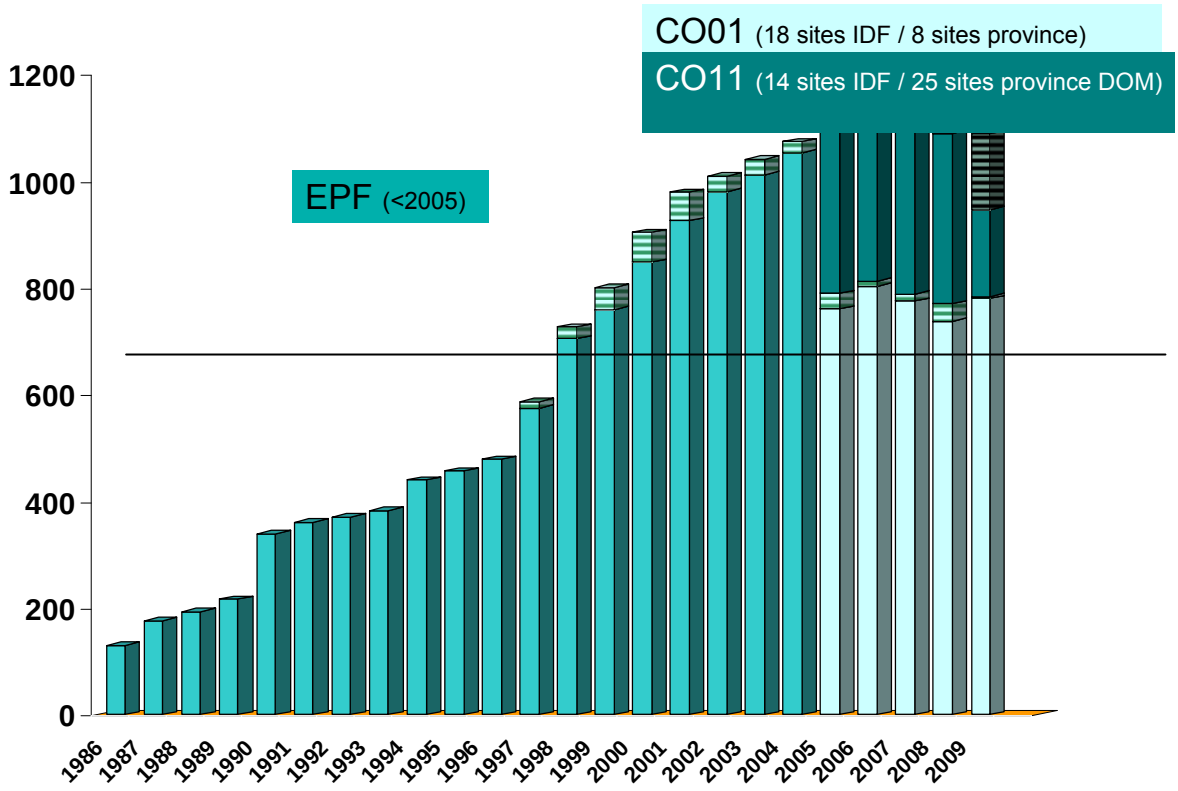


Figure 2.3 : Evolution du pourcentage de grossesses de femmes séropositives originaires d'Afrique sub-saharienne entre 1986 et 2009 (EPF)

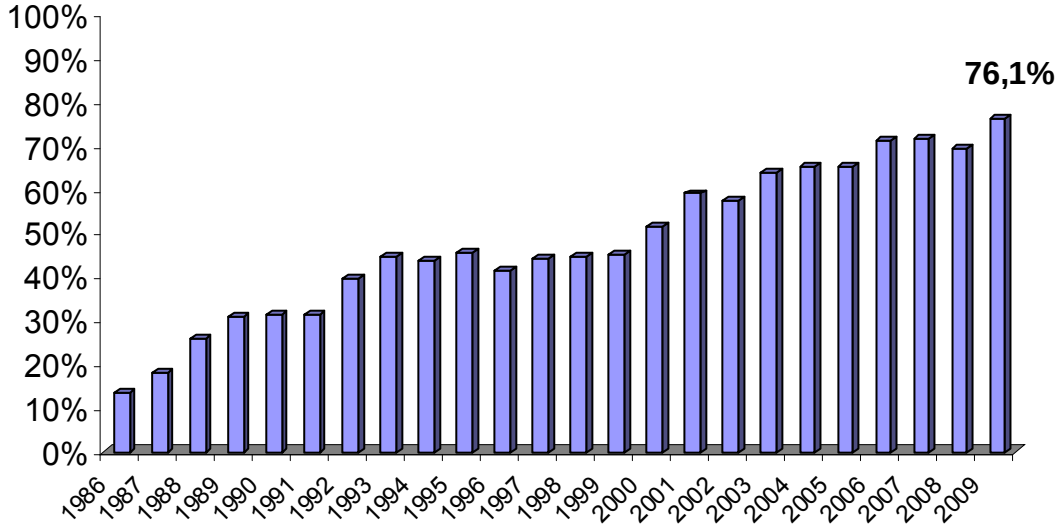


Figure 2.4 : Evolution du pourcentage de grossesses primipares entre 1986 et 2009 (EPF)

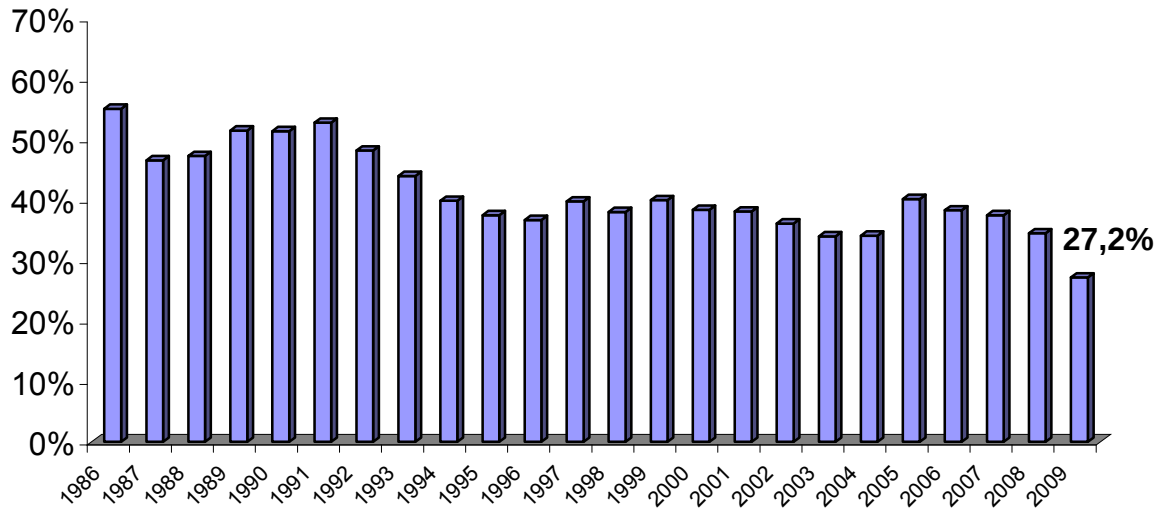
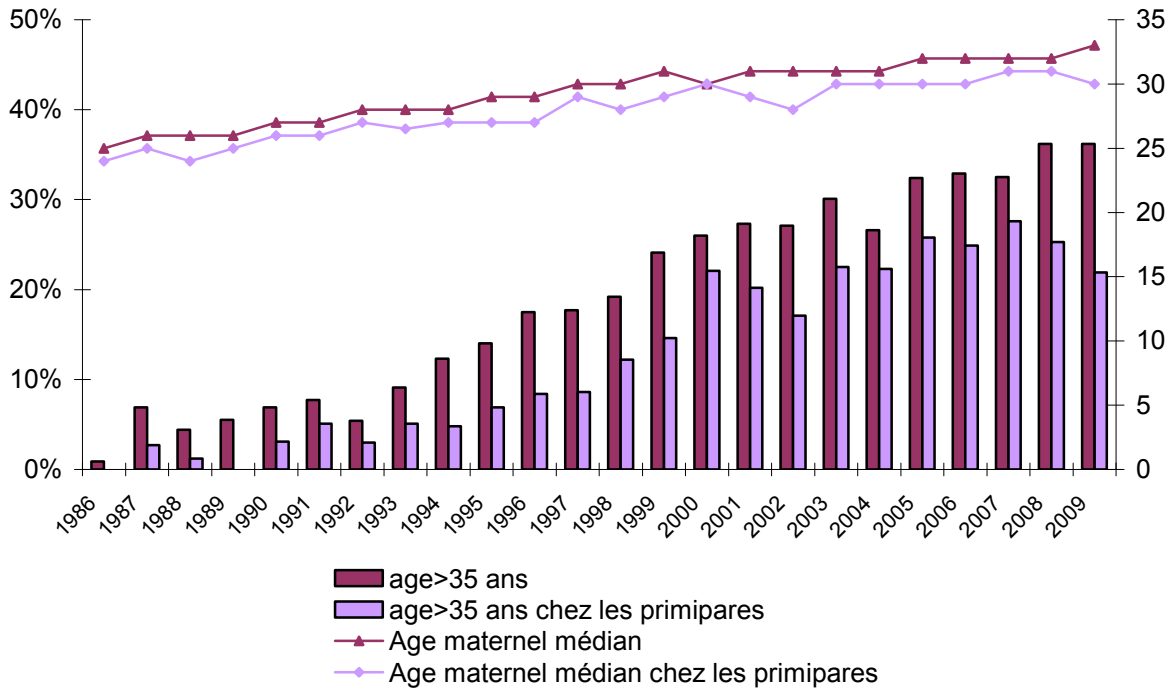


Figure 2.5 : Evolution de l'âge maternel des femmes enceintes séropositives entre 1986 et 2009 (EPF)



3- *Situations non optimales ou non conformes aux recommandations de PTME en France à l'ère des multithérapies : fréquence et évolution*

Introduction

Comme nous l'avons exposé dans l'introduction générale, les recommandations pour la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH ont fortement évolué en vingt ans. Plusieurs étapes ont marqué ces évolutions : l'introduction de la monothérapie d'AZT pendant la grossesse en 1994, qui s'est diffusée de manière spectaculaire en France faisant chuter le taux de transmission de plus de 20% à 8% environ ; la diffusion de la césarienne programmée en association avec une monothérapie de zidovudine à la fin des années 1990, ainsi que l'introduction de bithérapie de nucléosidiques en alternative à la monothérapie, conduisant à des taux de transmission entre 2 et 4% ; puis la diffusion massive des multithérapies puissantes devenues systématiques à partir de 2005, avec des taux de transmission désormais inférieurs à 1%.

Plusieurs études, menées notamment dans EPF, ont montré que le taux de transmission est d'autant plus bas que la durée de traitement est longue et la charge virale contrôlée précocement pendant la grossesse (43 , 52, 57 , 58). Le taux est presque nul chez les femmes traitées par cART de manière efficace depuis le début de la grossesse. Mais avec l'abaissement progressif du seuil de détection du virus, l'objectif d'indétectabilité revient à exiger désormais une charge virale < 50 cp/ml en fin de grossesse, même s'il ne garantit pas un risque nul (43). Il n'existe pas de preuve formelle d'un bénéfice d'un seuil à 50 cp/ml en terme de transmission mère-enfant du VIH par rapport à des seuils de 400 ou 500 cp/ml utilisés jusqu'ici dans la majorité des études avec des taux déjà très faibles (de l'ordre de 0,5%). La démonstration d'un tel bénéfice sera difficile à réaliser, car les seuils de détection n'atteignaient pas 50 cp/ml à l'époque où le risque de transmission était plus élevé. Les taux sont désormais si faibles en dessous de 400 cp/ml qu'il faudrait un nombre de couples mère-enfant considérable pour observer une diminution significative du risque en-dessous de 50 cp/ml. En revanche, le taux de transmission augmente très fortement au-delà de 10 000 cp/ml (43 , 52, 57 , 58).

L'objectif de ce chapitre est de décrire l'évolution, à l'ère des multithérapies en France entre 1997 et 2009, de la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH, de la fréquence des pratiques s'écartant des recommandations en vigueur à chaque période, et du taux de transmission mère-enfant du VIH.

Evolution des recommandations de prise en charge des femmes enceintes séropositives en France (annexe 1)

- ***Dépistage du VIH***

Depuis 1993, un test de dépistage du VIH doit être systématiquement proposé au cours du premier trimestre de grossesse (*loi n°93-121 du 27 janvier 1993*), ce qui laisse le temps d'évaluer la situation obstétricale et le degré d'avancement de l'infection VIH afin de planifier l'introduction plus ou moins rapide des antirétroviraux. Un dépistage effectué au troisième trimestre de grossesse est toujours trop tardif pour une initiation thérapeutique optimale.

- ***Traitement antirétroviral pendant la grossesse***

La monothérapie de Zidovudine, systématique à partir de 1994, a été réservée aux femmes n'ayant pas d'indication de traitement pour leur propre santé entre 1997 et 2002, en association avec une césarienne programmée. Cette stratégie peut encore être proposée dans des situations exceptionnelles depuis 2004, lorsque la femme a un très bon état immuno-virologique sans facteur de risque de prématurité, après discussion pluridisciplinaire (environ 1% des grossesses d'EPF).

Le traitement par bithérapie de deux inhibiteurs nucléosidiques (AZT+3TC), introduit dans le cadre de l'essai ANRS 075 en 1997 (49), a représenté une alternative possible à la monothérapie, permettant d'éviter une césarienne programmée ou en cas de facteurs obstétricaux défavorables ou de risque de prématurité, ou encore en cas de charge virale > 10 000 cp/ml sans indications thérapeutiques pour la santé des femmes selon les critères de l'époque basés principalement sur le niveau de CD4.

Une combinaison puissante d'antirétroviraux (cART), constituée classiquement de deux inhibiteurs nucléosidiques et d'un inhibiteur de protéase, a d'abord été recommandée pour les femmes ayant une indication pour elles-mêmes entre 1997 et 2002, puis aussi à celles présentant une CV > 10 000 cp/ml après 2002. A partir de 2004, la multithérapie est devenue la règle pour toutes les femmes, avec ou sans indication pour leur propre santé et elle est impérative en cas de primo-infection VIH.

Le terme préconisé pour l'initiation du traitement pendant la grossesse, chez les femmes sans indication pour elles-mêmes, a progressivement reculé entre 2000 et 2010, passant de 28-32 SA en 1999-2004, à 26-28 SA en 2006-2008 puis 14-26 SA en 2010. Dans tous les cas, une

initiation des ARV au-delà de 32 semaines d'aménorrhée était beaucoup trop tardive pour permettre une efficacité préventive optimale.

- ***Mode d'accouchement***

Le bénéfice de la césarienne programmée sur la réduction du risque de transmission mère-enfant du VIH a été démontré chez les femmes non traitées ou traitées par AZT (40 , 41 , 42, 48). A la suite de ces études, la césarienne programmée à 38 SA a été recommandée à partir de 1997, en laissant initialement les cliniciens évaluer le rapport bénéfices/risques, puis restreignant à partir de 2002 les indications de cette stratégie aux femmes ayant une charge virale au-delà de 400 copies/ml à 36 SA ou non traitées par cART.

- ***Traitement antirétroviral intra partum***

Une perfusion d'AZT de 2mg/kg en 1h, puis une dose d'entretien de 1mg/kg/h pendant le travail ou la césarienne jusqu'au clampage du cordon est préconisée systématiquement depuis 1994, à la suite de l'essai ACTG076 ANRS024 (4). Les recommandations publiées en 2010 autorisent cependant l'absence de perfusion en cas de charge virale indétectable prolongée chez la mère et après discussion multidisciplinaire. La névirapine monodose peut-être proposée en adjonction ou à la place de l'AZT dans certaines situations.

- ***Prophylaxie antirétrovirale et alimentation du nouveau-né***

Depuis 1994, une monothérapie d'AZT, initiée si possible dans les 12 heures suivant la naissance, est également préconisée chez le nouveau né (ANRS ACTG076 ANRS024)(4). La durée préconisée était de 6 semaines jusqu'à récemment. Peu de données sont disponibles sur l'intérêt d'une durée de 6 semaines par rapport à une durée plus courte. Les recommandations de 2010 laissent le choix de réduire à 4 semaines cette durée dans les situations de bon contrôle virologique sans facteurs de risque obstétricaux. A l'inverse, une intensification par bithérapie d'AZT+3TC ou multithérapie, avec ou sans adjonction de névirapine monodose est recommandée dans certaines situations à risque (absence de traitement anténatal ou initiation tardive, charge virale mal contrôlée à l'accouchement, complications obstétricales). Dans tous les cas, l'absence d'antirétroviraux en prophylaxie post-natale s'écarte clairement des recommandations.

En France, l'allaitement maternel des enfants nés de mères infectées par le VIH est contre-indiqué depuis 1992. Les options récentes d'allaitement sous traitement antirétroviral chez la

mère ou chez le nourrisson ne sont pas proposées dans les pays où l'allaitement artificiel n'est pas associé à une augmentation de la morbi/mortalité infantile.

Population et méthodes

Les analyses menées dans ce chapitre ont été effectuées à partir de 11 784 grossesses de 8466 femmes enceintes infectées par le VIH-1 et le VIH-2 ayant accouché dans les maternités participant à EPF entre 1997 et 2009.

Les écarts aux recommandations présentant un risque du point de vue de la transmission mère-enfant du VIH ont été définis de la manière suivante :

- un dépistage du VIH tardif, survenant au troisième trimestre de grossesse (> 28 SA)
- l'absence de traitement antirétroviral pendant la grossesse
- une initiation tardive du traitement antirétroviral, au-delà de 32 SA
- un traitement par monothérapie chez une femme ayant une charge virale ≥10 000 cp/ml
- une charge virale élevée en fin de grossesse
- un accouchement par voie basse avec une charge virale ≥ 400cp/ml
- l'absence de traitement intra-partum
- l'absence de traitement chez le nouveau-né en prophylaxie post-natale
- l'allaitement maternel

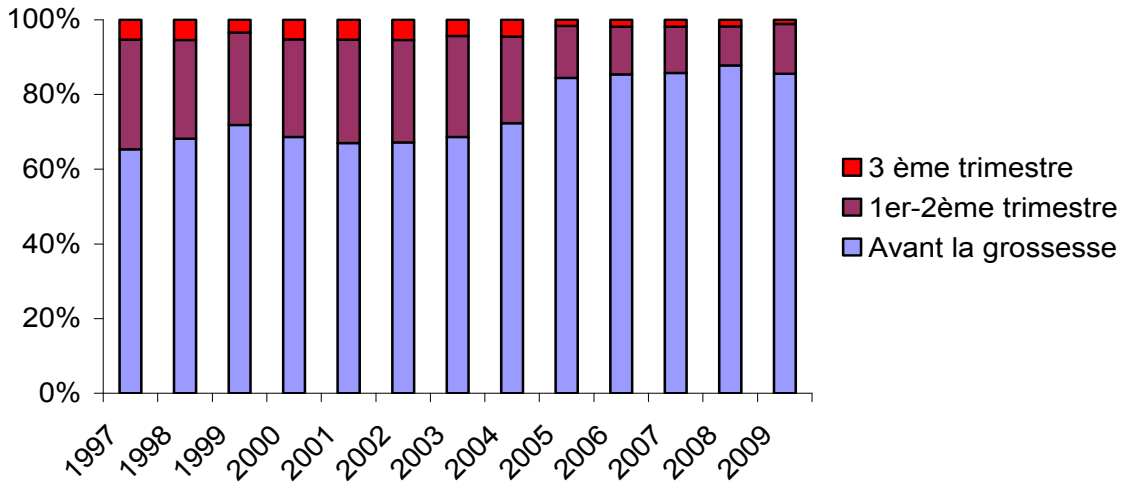
Concernant les paramètres immuno-virologiques, nous avons utilisé la mesure de la charge virale et le taux de CD4 la plus proche de l'accouchement, qui fait partie du tronc commun des données recueillies dans tous les questionnaires EPF.

Résultats

Dépistage tardif du VIH pendant la grossesse (>28 SA)

Le pourcentage de femmes qui connaissaient leur séropositivité avant la grossesse a augmenté au cours du temps, passant de 64,7% en 1997 à 81,8% en 2009 (p<0,01) (Figure 3.1). Néanmoins, en 2009, plus d'un tiers des femmes primipares ont découvert leur séropositivité pendant la grossesse. La proportion de femmes diagnostiquées au dernier trimestre de grossesse a diminué de 5,3% en 1997 à 1,1% en 2009 (p<0,01). Cette proportion était encore de 7,3% chez les primipares en 2009.

Figure 3.1 : Evolution du moment du diagnostic de VIH chez les femmes enceintes séropositives ayant accouché en France entre 1997 et 2009 (EPF)



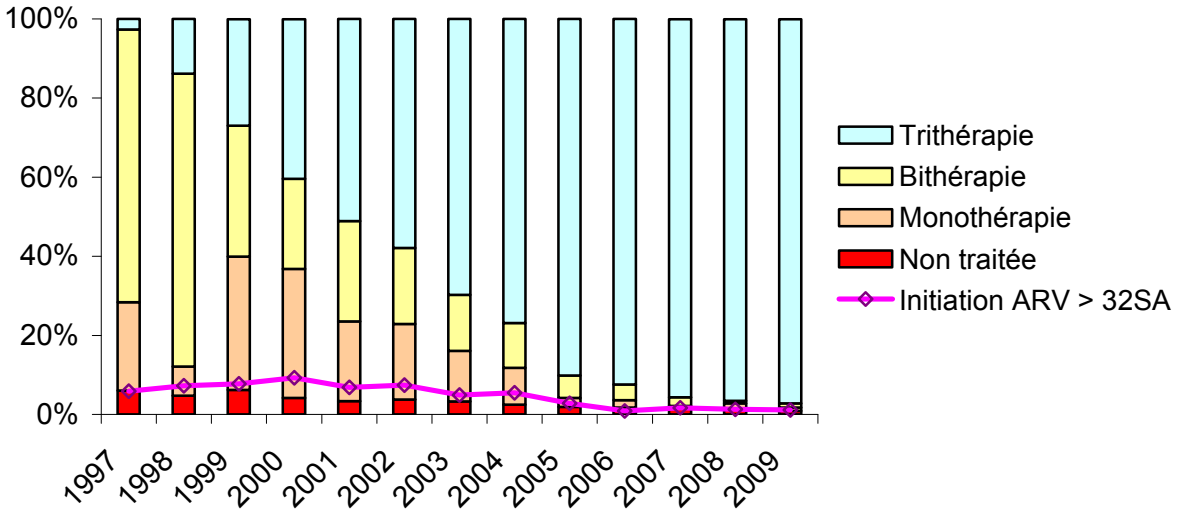
Traitement antirétroviral pendant la grossesse

La proportion de femmes recevant pendant la grossesse une combinaison d'antirétroviraux puissante (cART) est passée de 2,9% en 1997 à 78,6% en 2004 et 97,4% en 2009 (Figure 3.2). Chez les femmes non traitées au moment de la conception, le terme à l'initiation des antirétroviraux a augmenté de 21 SA en 1997 à 25 SA en 2005 pour rediminuer ensuite et passer à 22,5 SA en 2009.

Globalement, le pourcentage de femmes non traitées pendant la grossesse, très faible, a diminué de 6,1% en 1997 à 1,8% en 2009 (p <0,01). La proportion de femmes traitées par monothérapie avec une charge virale ≥ 10 000 cp/ml a augmenté de 2,4% en 1997 à 6,8 % en 1999 pour diminuer ensuite et atteindre 0% depuis 2005. La proportion de traitement initié

très tardivement (> 32 SA) a diminué de 5,9% en 1997 à 2,8% en 2005 et 1,1% en 2009 (Figure 3.2).

Figure 3.2 : Evolution du type de traitement antirétroviral des femmes séropositives pendant la grossesse en France entre 1997 et 2009 (EPF)

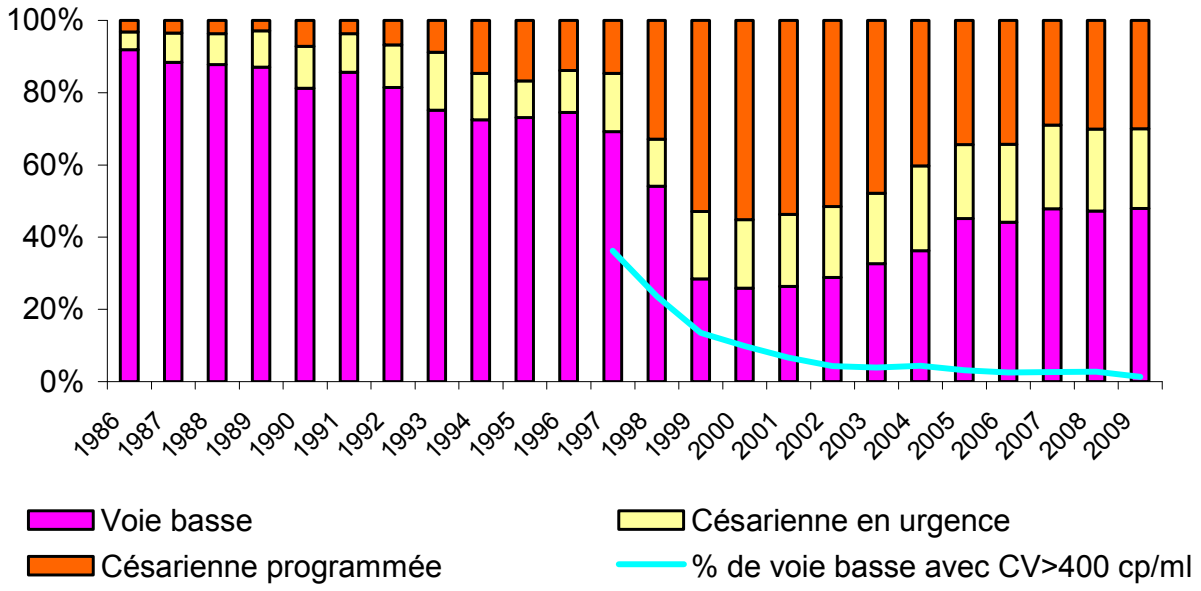


Mode d'accouchement

La proportion de césarienne programmée a augmenté à partir 1998, à la suite des premières recommandations, passant de 8,8% en 1993 à 32,8% en 1998 pour atteindre un pic à 55,2% en 2000 (Figure 3.3). Cette proportion a diminué ensuite pour se stabiliser autour de 30% à partir de 2005.

La proportion d'accouchement par voie basse malgré une charge virale supérieure ou égale à 400 copies/ml a, quant à elle, très fortement diminué, passant de 36,2% en 1997 à 9,9% en 2000 et 1,3% en 2009 ($p < 0,01$) (Figure 3.3).

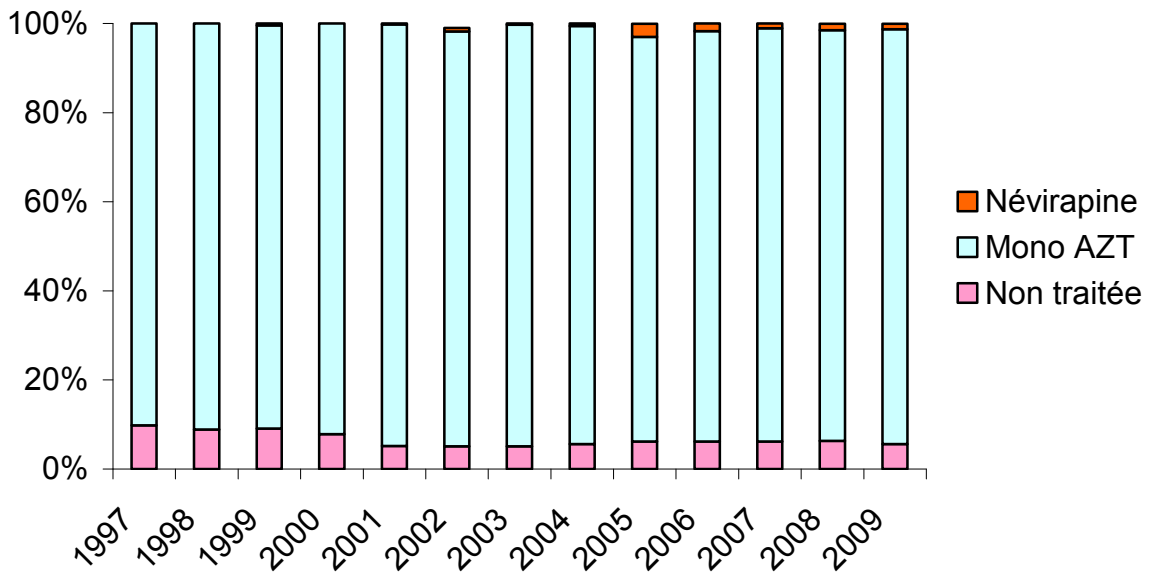
Figure 3.3 : Evolution du mode d'accouchement des femmes séropositives en France entre 1986 et 2009 (EPF)



Absence de traitement intra-partum

La proportion de femmes n'ayant pas reçu de traitement intra-partum (ni perfusion d'AZT, ni névirapine en monodose) a diminué de 9,8% en 1997 pour se stabiliser, en 2001, entre 5 et 6%, (5,5% en 2009) (Figure 3.4). L'administration de névirapine concernait 1,1% des grossesses en 2009, presque toujours associée à la perfusion d'AZT.

Figure 3.4 : Evolution de l'administration d'un traitement antirétroviral intra-partum chez les femmes séropositives en France entre 1997 et 2009 (EPF)

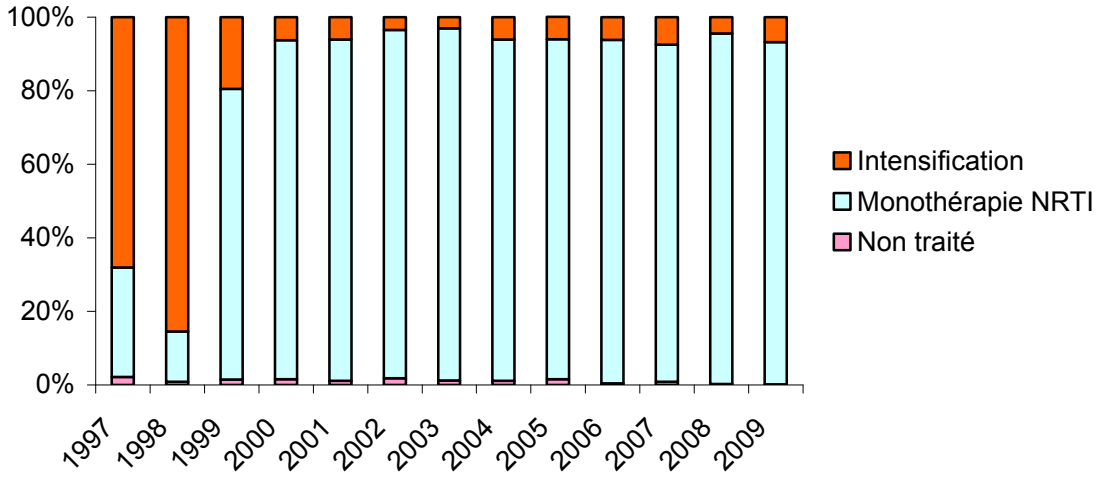


Absence de traitement néonatal et allaitement maternel

Le pourcentage de nouveau-nés n'ayant pas reçu d'antirétroviraux à la naissance a diminué de 2,2% en 1997 à 1,5% en 2005 et 0,2% en 2009 (Figure 3.5).

L'allaitement est exceptionnellement rapporté depuis 1997, concernant moins de 1% des nouveau-nés.

Figure 3.5 : Evolution des traitements prophylactiques administrés aux nouveau-nés entre 1997 et 2009 (EPF)



Charge virale et statut immunologique en fin de grossesse

Parallèlement à la diffusion massive des multithérapies en cours de grossesse, la proportion de femmes présentant une charge virale proche de l'accouchement supérieure ou égale à 400 cp/ml[1] a diminué de 54,4% en 1997 à 11,7% en 2005 et 6,0% en 2009 (Figure 3.6). La proportion de femmes ayant une CV supérieure ou égale à 50 cp/ml était de 27,0% en 2005 et 18,9% en 2009 pour les sujets pour lesquels un seuil de 50 cp/ml était disponible. La proportion d'échec virologique (CV $\geq$ 10 000 cp/ml) a très fortement diminué, de 13,9% en 1997 à 3,0% en 2005 et à 1,3% en 2009 (Figure 3.7).

La proportion de femmes présentant une immunodépression sévère en fin de grossesse (CD4<200 /mm^3) a également diminué de 12,3% en 1997 à 7,7% en 2005 et 5,8% en 2009 (Figure 3.7).

[1] disponible pour la majorité des sujets sur l'ensemble de la période

Figure 3.6 : Evolution de la charge virale proche de l'accouchement et courbe de diffusion des cART en France entre 1997 et 2009 (EPF) (charge virale en cp/ml)

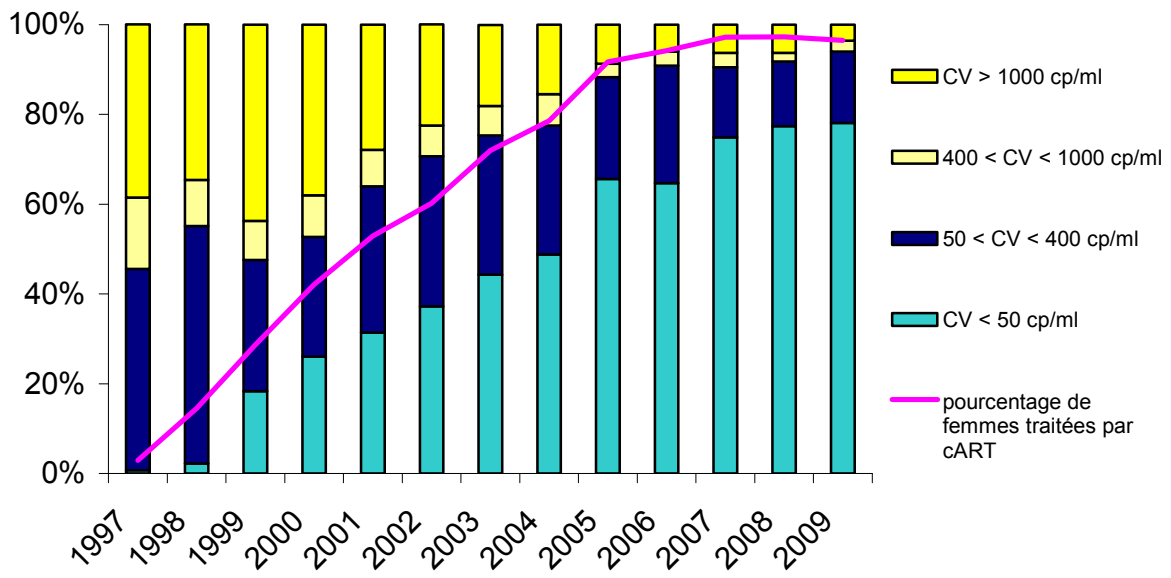
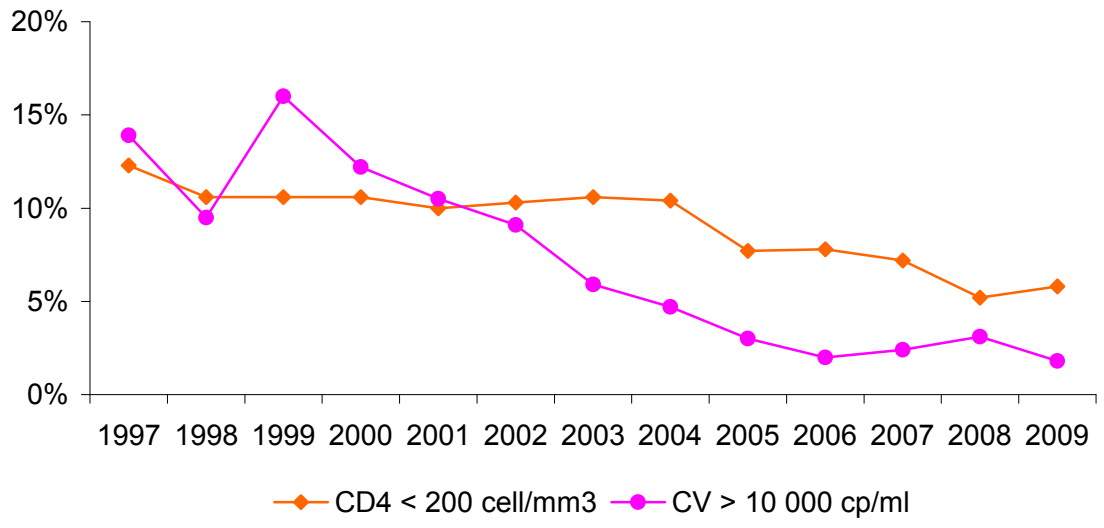


Figure 3.7 : Evolution des paramètres immuno-virologiques à l'accouchement des femmes enceintes séropositives entre 1997 et 2009 en France (EPF)
(CD4 en cells/mm^3 et CV en cp/ml)

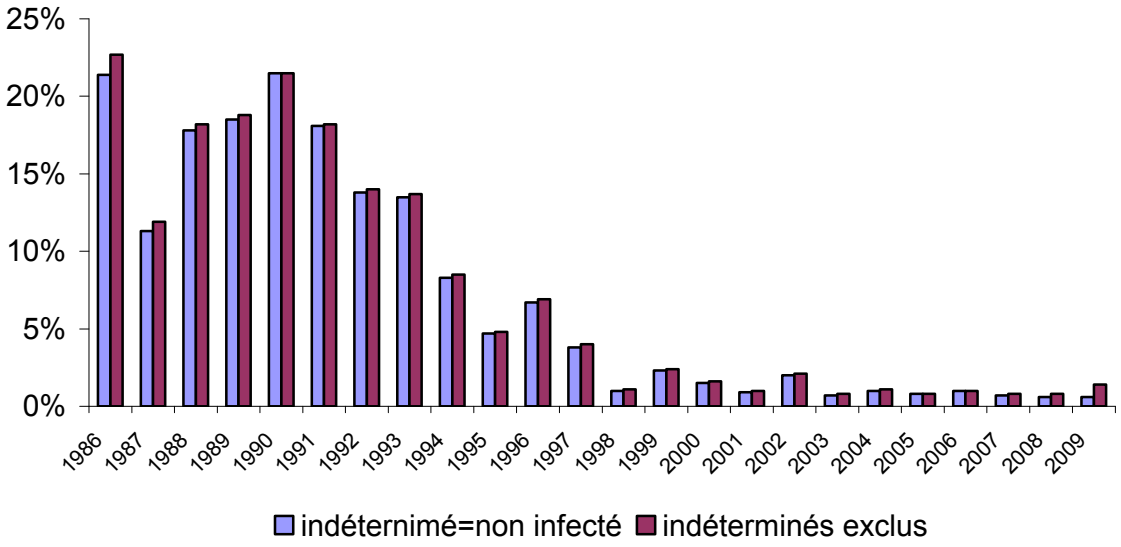


Taux de transmission mère-enfant du VIH

Sur l'ensemble de la période, le taux de transmission mère-enfant du VIH a considérablement baissé, passant de plus de 20% avant 1994 à 8% en 1994, 4% en 1997, 1,6% en 2000 et à environ 1% depuis 2003, en considérant uniquement les enfants pour lesquels le statut VIH était déterminé (Figure 3.8). En incluant aussi les enfants dont le statut n'était pas

complètement déterminé sans aucun test virologique positif, que nous avons considérés comme non infectés, l'évolution était la même avec un taux de transmission inférieur à 1% depuis 2003 (en 2009 : 0,6% ; IC95% : 0,2-1,4).

Figure 3.8 : Evolution du taux de transmission mère-enfant du VIH en France entre 1986 et 2009 (EPF)



Discussion

Couverture de l'enquête EPF

La cohorte EPF est la seule cohorte nationale en France et l'une des plus larges sur le plan international dans le domaine de la transmission mère-enfant du VIH, avec plus de 17 000 couples mères-enfants inclus dans une centaine de maternités en métropole et dans les départements d'Outre-mer depuis 1986. La couverture est estimée à environ 70% des femmes enceintes séropositives accouchant en France, avec une bonne exhaustivité au niveau de chaque maternité participante, vérifiée sur site annuellement. En dehors des cas où l'on propose un prélèvement pour la constitution d'une biothèque, le consentement de participation à EPF ne doit pas obligatoirement être signé par les patientes elles-mêmes. Le médecin leur remet une lettre d'information individuelle et atteste par écrit avoir informé et obtenu cet accord de participation, l'étude ne comportant aucun examen spécifique à titre de la recherche. Cette procédure a été autorisée par la CNIL et le CPPRB. Entre 1997 et 2009, la proportion de femmes incluses parmi les femmes enceintes séropositives accouchant dans les maternités d'EPF était de 96% environ. La prise en charge des femmes séropositives dans

EPF est ainsi sans doute assez représentative des pratiques adoptées en France, même si certaines régions sont moins bien représentées.

Principaux résultats

Les écarts aux recommandations susceptibles de constituer des situations à risque de transmission, sont globalement peu fréquents, ont diminué et ne dépassaient pas 6% au total en 2009 : 1,1% de découverte tardive du VIH, au dernier trimestre de grossesse ; 1,8% d'absence d'antirétroviraux pendant la grossesse ; 1,1% d'initiation des antirétroviraux au-delà de 32 SA ; aucun traitement par monothérapie en cas de charge virale élevée ($\geq$ 10 000 cp/ml) ; 1,3% d'accouchement par voie basse avec une CV $\geq$ 400 cp/ml ; 5,5% d'absence de zidovudine en perfusion intra-partum ; 0,2% d'absence de prophylaxie post-natale du nouveau-né, et 0,2 % d'allaitement maternel.

Certaines situations non optimales sont peut-être sous-estimées car les femmes ayant refusé de participer à l'enquête ont peut-être des conditions de vie plus précaires et moins favorables à une bonne prise en charge. Mais elles restent néanmoins peu nombreuses. Par ailleurs, certaines régions sont clairement sous-représentées pour des raisons pragmatiques, car la dispersion du monitorage sur site est coûteuse. Une étude de l'effet site est prévue pour mieux évaluer l'impact éventuel du défaut de couverture. Mais les résultats préliminaires ne montrent pas de différences majeures entre les maternités participant au volet CO1 et CO11.

Des allaitements inconnus de l'équipe médicale sont possibles mais il est peu probable que la sous-estimation soit importante : la fréquence élevée d'allaitement artificiel en France en population générale facilite sans doute l'application de cette stratégie chez les femmes infectées par le VIH ; de fait les contaminations post-natales sont rares.

A l'inverse, certaines stratégies mises en œuvre par les cliniciens se sont écartées des recommandations du moment, par anticipation dans certains cas, en visant une plus grande efficacité préventive. C'est le cas de l'administration systématique des multithérapies (cART) pendant la grossesse qui n'a été recommandée explicitement qu'à partir de 2004, entérinant ainsi une pratique déjà largement en cours comme en témoigne l'administration des cART dans 78,6% des grossesses en 2004 (versus 28,7% en 1999). Cette proportion a atteint 97,4% en 2009. De même, la diminution du terme à l'initiation du traitement, en dehors d'indications thérapeutiques, a précédé les recommandations qui fixait un terme maximum à 32 SA en 1999-2004, 28 SA en 2006-2008 et 26 SA en 2010 (à partir de 14 SA), en raison

notamment de travaux publiés par EPF (43 , 58). Les données d'EPF montrent que le terme médian à l'initiation du traitement était de 25 SA en 2005 et 22,5 SA en 2009. Cependant, il n'est pas possible de distinguer clairement les indications prophylactiques et thérapeutiques, surtout avant 2005.

Parallèlement à ces évolutions, la charge virale en fin de grossesse a considérablement diminué. La dernière charge virale pendant la grossesse était en dessous de 400 cp/ml chez 94% des femmes ayant accouché en 2009 (versus 22,5% en 2004), en dessous de 50 cp/ml chez 81,1% d'entre elles, et au-dessus de 10 000 cp/ml pour seulement 1,3%.

Globalement, la fréquence des césariennes était deux fois plus élevée chez les femmes séropositives qu'en population générale. Près de 30% des accouchements avaient eu lieu par césarienne programmée en 2009, suggérant un écart « par excès » vis-à-vis des recommandations puisque la charge virale était presque toujours bien contrôlée en fin de grossesse. Néanmoins, cette interprétation doit être nuancée comme nous le verrons dans le chapitre 4, présentant une analyse approfondie du contexte, de la morbidité et du risque de transmission associés au mode d'accouchement.

Conclusion

Le contexte en France est favorable à l'application des stratégies de PTME : le dépistage du VIH est gratuit et systématiquement proposé aux femmes enceintes au cours du premier trimestre de grossesse, les traitements et la césarienne programmée sont remboursés par la sécurité sociale et l'allaitement artificiel est très fréquent en France en population générale, ne suscitant pas de stigmatisation particulière. De plus, EPF contribue depuis sa création à mobiliser en France un réseau de cliniciens motivés et informés pour la prise en charge des femmes enceintes séropositives, ce qui favorise l'application des recommandations.

Des stratégies de PTME et des taux de transmission comparables ont été rapportés en Grande Bretagne et en Irlande où existe une cohorte nationale similaire à EPF (95). Des taux de transmission similaires témoignant sans doute d'une bonne mise en œuvre des stratégies de PTME ont également été retrouvés dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest (52 , 55 , 95 , 96 , 97 , 98 , 99 , 100 , 101 , 102 , 103) (UK, Irlande, Espagne, Danemark, Italie, Suède, Allemagne, Portugal, ECS), aux Etats Unis (53 , 56) et dans d'autres pays industrialisés (104 , 105 , 106, 107 , 108 , 109) (Japon, Canada, Australie, Israël, Brésil).

En revanche, dans les pays à ressources limitées, l'accès à la PTME est beaucoup moins satisfaisante (1, 110 , 111). Un tiers seulement des femmes enceintes a accès au dépistage du VIH, et seulement la moitié des femmes séropositives reçoit un traitement antirétroviral pendant la grossesse (1). La TME demeure un problème de santé publique majeur en Afrique sub-saharienne malgré l'existence de stratégies de prévention capables de rendre le risque de transmission verticale presque nul (111).

4- Mode d'accouchement des femmes infectées par le VIH suivies dans EPF

Ce travail fait l'objet d'un article en cours de rédaction

Jasseron C., Mandelbrot L., Warszawski J. et al
Cesarean section in HIV-infected women treated by cART in the French perinatal cohort EPF

Introduction

Dans le contexte de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH, une césarienne est définie comme programmée lorsqu'elle a lieu avant le début du travail et à membranes intactes. Le bénéfice de la césarienne programmée sur la réduction du risque de transmission mère-enfant du VIH a été démontré chez les femmes non traitées ou traitées par AZT par un essai randomisé et une méta-analyse et confirmé par de nombreuses enquêtes observationnelles (40, 41, 42 , 48, 112-116). Ainsi, à partir de 1997, la césarienne programmée à 38 SA a été recommandée en laissant dans un premier temps le clinicien évaluer le rapport bénéfices/risques pour sa patiente. Un taux de transmission plus faible a été rapporté avec une césarienne programmée par rapport à la voie basse chez des femmes traitées par cART (52, 117). Toutefois, plusieurs études observationnelles, y compris au sein d'EPF, ont suggéré que la césarienne programmée n'apportait pas de bénéfice supplémentaire chez les femmes ayant un bon contrôle virologique (43, 55, 117, 118, 119). Aucune de ces études n'a permis de définir un seuil de charge virale à partir duquel la césarienne ne serait plus bénéfique, conduisant à des différences dans les recommandations nationales concernant le seuil à partir duquel préconiser une césarienne programmée : 400 copies/ml en France depuis 2002 (43, 68), 1000 copies/ml aux Etats-Unis (69), et 50 copies/ml au Royaume Uni (72).

Les recommandations actuelles visent à faire bénéficier à toutes les femmes ayant un mauvais contrôle virologique d'une césarienne programmée pour réduire le risque de TME, et de permettre aux autres femmes de pouvoir accoucher par voie basse lorsque le contexte obstétrical est favorable. En effet, la césarienne est associée à une augmentation de complications maternelles (le plus souvent infectieuses) et néonatales (principalement respiratoires) dans le post-partum immédiat (120 , 121, 122) et à un risque accru de césarienne itérative lors des grossesses ultérieures (123). Or nous avons montré dans le chapitre 3 que 94% des femmes ayant accouché en 2009 en France avaient une charge virale en dessous du seuil de 400 cp/ml, parmi lesquelles seulement 51% ont pourtant accouché par voie basse. La proportion de césarienne était ainsi le double de la proportion de césarienne attendue en population générale (21%) (124 , 125 , 126). Ces résultats suggèrent que les pratiques cliniques s'écartent en partie des recommandations.

Les objectifs de cette étude sont de décrire les modalités d'accouchement et les indications de césarienne chez les femmes séropositives accouchant en France entre 2005 et 2010, dans le contexte des recommandations récentes d'administration systématique de cART pendant la

grossesse. Nous étudierons en particulier les facteurs maternels et obstétricaux associés à une voie basse, la fréquence des complications et des hospitalisations prolongées du post-partum et le taux de transmission mère-enfant du VIH selon le mode d'accouchement, en tenant compte du niveau de charge virale maternelle.

Matériel et méthodes

Population d'étude

Au total, 4752 grossesses de femmes enceintes infectées par le VIH-1 accouchant dans les maternités participant aux deux volets d'EPF (volet détaillé CO1 et simplifié CO11) entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2010 ont été incluses dans cette analyse.

Les analyses portant sur les indications des césariennes et les complications du post-partum ont été menées sur la sous-population des femmes incluses dans le volet CO1 (4014 grossesses), car ces données ne sont pas recueillies dans le volet simplifié.

Pour augmenter la puissance de l'analyse lors de l'étude de l'association entre mode d'accouchement et transmission mère-enfant du VIH, l'analyse a été menée en étendant la période d'étude à l'ensemble des grossesses des femmes traitées par cART ayant accouché entre 2000 et 2010 (N=6157).

Pour l'ensemble de ce chapitre, nous avons exclu les femmes infectées par le VIH-2 dont la charge virale est spontanément plus basse et pour lesquelles les recommandations de césarienne programmée sont moins claires. Cette situation est spécifiquement étudiée dans le chapitre 5.

Variables

Le mode d'accouchement a été classé en 3 catégories : voie basse, césarienne en urgence et césarienne programmée. Une césarienne programmée a été définie par un accouchement ayant lieu avant le début du travail à membranes intactes. Donc, toute césarienne ayant lieu après le début du travail ou après la rupture des membranes a été considérée comme une césarienne en urgence.

Les indications de césarienne ont été regroupées selon 5 catégories non exclusives :

- au moins un antécédent de césarienne (utérus cicatriciel)

- rupture prématurée des membranes
- autres indications obstétricales
- indications fœtales
- prévention de la transmission mère-enfant du VIH, indiquée explicitement comme motif

Pour la description du mode d'accouchement et des indications de césarienne ainsi que pour l'analyse des facteurs associés à l'accouchement par voie basse, nous avons constitué deux groupes de femmes en fonction de la dernière charge virale disponible avant l'accouchement, l'un des critères principaux de décision, selon le seuil préconisé dans les dernières recommandations françaises :

- CV$\geq$ 400 copies/ml : charge virale mal contrôlée (N=424)
- CV< 400 copies/ml : charge virale bien contrôlée (N=4328)

Les maternités ont été classées selon 3 niveaux définis selon les décrets périnatalité du 9 octobre 1998 et la circulaire DH/EO 3 n° 99-402 du 8 juillet 1999 :

· un établissement est dit de niveau 1 s'il dispose d'un service d'obstétrique ;

· un établissement est dit de niveau 2 s'il dispose d'un service de néonatologie sur le même site que le service d'obstétrique ;

· un établissement est dit de niveau 3 s'il dispose sur le même site que le service d'obstétrique d'un service de réanimation néonatale et d'un service de néonatologie.

Les autres variables portaient sur les caractéristiques maternelles, obstétricales et de prise en charge du VIH.

Analyse statistique

Nous avons comparé la distribution du mode d'accouchement et des indications de césarienne selon le niveau de charge virale maternelle (<400 cp/ml ou $\geq$ 400 cp/ml). Ensuite, nous avons étudié les facteurs associés à un accouchement par voie basse dans chacune de ces catégories de charge virale séparément. Nous avons effectué une régression logistique pour chaque groupe virologique avec comme variable dépendante le mode d'accouchement en 2 classes (voie basse versus césarienne). Nous avons inclus dans le modèle multivarié les variables non colinéaires associées à la voie basse dans l'analyse univariée avec un degré de signification <0,20.

Nous avons ensuite décrit les fréquences d'hospitalisation prolongée (> 7 jours[1]) et de complications immédiates du postpartum en fonction du mode d'accouchement et du niveau de CD4 en fin de grossesse (la valeur la plus proche avant ou au plus tard 7 jours après l'accouchement).

Pour finir nous avons comparé les taux de transmission selon le mode d'accouchement et le niveau de charge virale pour les femmes traitées par cART ayant accouché entre 2005 et 2010, puis entre 2000 et 2010 pour accroître la puissance.

Résultats

1 – Description du mode d'accouchement selon le niveau de charge virale maternel

1.1 Charge virale ≥ 400 cp/ml

Les femmes accouchant avec une charge virale mal contrôlée (≥ 400 cp/ml) représentaient 8,9% de l'ensemble de la population d'étude. Parmi elles, un quart des femmes avait accouché par voie basse, un quart par césarienne en urgence (26,2%) et près de la moitié (48,8%) par césarienne programmée (Tableau 4.1).

La PTME, seule ou associée, était l'indication majoritaire pour les césariennes programmées (51,7%). Les autres indications mentionnées étaient : un antécédent de césarienne (27,8%), une indication fœtale (17,2%) et une indication obstétricale (14,6%) (Tableau 4.2). La séropositivité maternelle était mentionnée comme indication pour 36,6% des césariennes en urgence, c'est-à-dire survenant après le début du travail ou après la rupture des membranes. Une rupture prématurée des membranes étaient mentionnées dans 38% des césariennes en urgence.

La proportion de voie basse était significativement plus élevée dans les maternités de niveau 1 par rapport à celles de niveau 2 et 3, dans les maternités situées en banlieue parisienne par rapport à celles situées à Paris ou en province, en cas de prise en charge obstétricale avant versus après le 3ème trimestre, en cas d'accouchement très prématuré par rapport à un accouchement à terme, ou de taux de CD4 supérieur ou égal à 200 /mm^3 (Tableau 4.3). En analyse multivariée, la voie basse restait significativement associée à un accouchement très prématuré et/ou survenant dans une maternité de niveau 1 par rapport à une maternité de niveau 2. Les mêmes tendances qu'en analyse univariée étaient observées pour une prise en

[1] La durée d'hospitalisation est recueillie dans CO1 en 2 catégories : ≤ 7 jours et > 7 jours.

charge avant le troisième trimestre et un taux de CD4>200 /mm^3, mais sans atteindre la signification statistique (p=0, 1) (Tableau 4.4).

1.2 Charge virale < 400 cp/ml

Environ la moitié (49,5%) des 4238 femmes présentant une charge virale bien contrôlée (< 400 cp/ml) ont accouché par voie basse, 22,0% par césarienne en urgence et 28,5% par césarienne programmée (Tableau 4.1).

Dans 16,7% des cas, la césarienne programmée était justifiée exclusivement par la PTME (Tableau 4.2). Un antécédent de césarienne était l'indication majoritaire des césariennes programmées (45,5%), et l'indication exclusive dans 20,8%. Une autre indication obstétricale et/ou maternelle et une indication fœtale étaient mentionnées dans respectivement 37,2%, et 22,2% des cas. Concernant les motifs de césariennes en urgence, la rupture prématurée des membranes était indiquée dans 38,8% des cas et la PTME comme indication exclusive dans 7,4% des cas.

La proportion de voie basse a un peu augmenté au cours du temps passant de 47,7% en 2005 à 53,5% en 2010, principalement après 2008 (p=0,02) (Tableau 4.3). Elle était significativement plus élevée dans les maternités de niveau 1 et 3, par rapport aux maternités de niveau 2, dans celles situées en banlieue parisienne ou à Paris plutôt qu'en province, en cas de découverte de la séropositivité avant la grossesse ou avant le dernier trimestre de grossesse, et lorsque la charge virale à l'accouchement était < 50 cp/ml versus comprise entre 50 et 400 cp/ml, en cas de grossesse non gémellaire, d'accouchement très prématuré (<32 SA) ou au contraire à terme (≥ 37 SA) par rapport aux accouchements modérément prématurés. Toutes ces associations restaient significatives en analyse multivariée (Tableau 4.4).

2 - Hospitalisations prolongées et complications du post-partum immédiat selon le mode d'accouchement

Les proportions de complications et d'hospitalisations prolongées étaient plus élevées en cas de césarienne, programmée ou non, qu'en cas de voie basse (6,6% vs 2,9% pour les complications, p<0,01 et 16% vs 6,0% pour les hospitalisations, p<0,01) (Tableau 4.5). Les complications étaient majoritairement des infections ou des hémorragies. Le principal motif d'hospitalisation était des complications maternelles.

Les proportions de complications et d'hospitalisations prolongées augmentaient avec la diminution des CD4 en fin de grossesse quel que soit le mode d'accouchement (Tableau 4.6). Mais pour les femmes sans immunodépression sévère (> 200 /mm^3), les complications et les hospitalisations prolongées restaient significativement plus fréquentes en cas de césarienne par rapport à la de voie basse.

3 - Taux de transmission mère-enfant du VIH selon le mode d'accouchement et la charge virale maternelle, chez les femmes traitées par cART

Quel que soit le niveau de charge virale, les taux de transmission étaient similaires chez les femmes ayant accouché à terme par voie basse ou par césarienne programmée. Les taux sont bien sûr beaucoup plus bas dans les deux groupes lorsque la charge virale est bien contrôlée, sous 400 ou sous 50 cp/ml.

Bien que les différences ne soient pas significatives sur le plan statistique, le taux de transmission tend à être plus élevé en cas d'accouchement prématuré par voie basse que par césarienne programmée lorsque la charge virale est mal contrôlée : 14,3% vs 6,3% à un seuil de 10 000 cp/ml, p=0,5 ; 5,6% vs 2,5% à un seuil de 1000 cp/ml, p=0,5.

Discussion

La diminution du pourcentage de césarienne programmée dans EPF depuis l'apparition des multithérapies systématiques pour la PTME a été rapportée dans d'autres pays européens (117). Néanmoins, la moitié des femmes enceintes infectées par le VIH en France ont accouché par césarienne entre 2005 et 2010, soit deux fois plus que dans la population générale (21% en 2010) (124 , 125 , 126). La proportion dans EPF était cependant plus faible que la proportion rapportée (66%) dans une étude européenne menée parmi des femmes séropositives ayant accouché entre 2005 et 2007 (Italie, Espagne, Belgique, Pays-Bas, Allemagne, Royaume-Uni, Danemark, Suède) (117). La majorité de ces césariennes étaient des césariennes programmées : 30,3% dans notre étude, 40% dans une étude américaine (118), 55% dans une étude espagnole et 50% au Royaume-Uni et en Ireland (117). Ces différences s'expliquent sans doute en partie par des différences dans les recommandations nationales qui ne fixent pas tous les mêmes seuils de charge virale pour la réalisation des césariennes programmées chez les femmes séropositives, mais aussi par des différences dans les pratiques de césarienne en population générale (43, 66 , 68 , 69 , 72, 127, 128 , 129).

Parmi les femmes ayant une charge virale $\geq$ 400 copies/ml en fin de grossesse, le principal mode d'accouchement reste la césarienne programmée (48,8%) comme le préconisent les recommandations françaises pour la PTME, un quart d'entre elles ont néanmoins accouché par voie basse. Il faut souligner toutefois que cette situation ne représentait globalement que 2,2% de l'ensemble des femmes enceintes de cette étude entre 2005 et 2010, car l'immense majorité d'entre elles accouchaient avec une charge virale contrôlée. Cette situation, clairement non optimale, s'explique probablement en grande partie par la survenue d'un accouchement inopiné, ce que suggère la forte association avec un accouchement très prématuré (ORa : 27,6 ; 8,1-94,3). En outre, un quart de ces femmes ont accouché par césarienne en urgence, pour lesquelles une rupture prématurée des membranes était indiquée comme motif dans 38% des cas.

La moitié seulement des femmes ayant une charge virale bien contrôlée à l'issue (< 400 cp/ml) a accouché par voie basse. Une proportion similaire chez des femmes avec une charge virale < 1000 copies/ml a été rapportée dans une étude réalisée en Espagne entre 2002 et 2004 (130). Un utérus cicatriciel, lié à un antécédent de césarienne, était le motif principal, seul ou associé, indiqué pour la réalisation d'une césarienne programmée dans EPF chez ces femmes. Un antécédent unique de césarienne (utérus unicicatriciel) ne constitue pas une indication de

césarienne systématique en population générale selon les recommandations de la HAS en France (131) ou de l'ACOG aux Etats-Unis (132). Nous n'avons pas recueilli de façon systématique la notion d'utérus uni ou bicicatriciel. Mais l'antécédent de césarienne était associé à une autre indication (obstétricale, fœtale ou de PTME) dans plus de la moitié des cas. Il est vraisemblable que le contexte de la séropositivité maternelle incite les obstétriciens à éviter toute prise de risque et favorise une césarienne itérative (133). La demande des femmes elles-mêmes peut également intervenir dans ce sens, chez celles qui ont déjà eu une césarienne à titre de PTME pour une grossesse antérieure. La demande de la patiente était l'un des principaux motifs de réalisation d'une césarienne dans une étude effectuée dans un centre parisien entre 2000 et 2004 (134), ainsi que dans une étude réalisée en Espagne chez les femmes avec une charge virale bien contrôlée (130).

La PTME est le seul motif de césarienne programmée indiquée dans 16,7% des cas chez ces femmes dont la dernière charge virale disponible est inférieure à 400 cp/ml, ce qui semble s'écarter des recommandations françaises récentes. Mais l'analyse des facteurs associés à la voie basse montre que les obstétriciens intègrent dans leur décision un ensemble de facteurs de bonne prise en charge du VIH et de la grossesse : une séropositivité connue avant le 3ème trimestre de grossesse, une grossesse non gémellaire, des CD4> 200 /mm^3 et une charge virale à l'issue < 50 copies/ml.

La proportion de voie basse était plus fréquente dans les maternités situées à Paris que dans celles situées en banlieue ou en province, dans les maternités de niveau 1 et 3 comparées au niveau 2, ces associations persistant en analyse multivariée. Ces associations pourraient refléter un double phénomène : d'une part les maternités de niveau 3 sont les mieux équipées pour faire une césarienne et reçoivent des patientes à plus haut risque obstétrical ; d'autre part les maternités de niveau 1 ont moins l'habitude de prendre en charge des patientes infectées par le VIH, incitant à choisir la césarienne par excès de prudence. Dans le rapport de la HAS, hors VIH, le taux de césarienne apparaît légèrement plus élevé dans les maternités de niveau 1 et 3 que dans les maternités de niveau 2 (20,7% et 22,0% vs 19,2%) (131).

Une question préoccupante pour les obstétriciens concerne l'intérêt ou non, du point de vue de la transmission du VIH, de pratiquer une césarienne en urgence quand le travail a déjà commencé ou les membranes sont rompues. La seule alternative est la voie basse avec une induction du travail pour éviter une rupture prolongée des membranes. La durée de rupture des membranes est un facteur de risque de transmission du VIH qui a été démontré avant l'ère des cART (23 , 39 , 40 , 44 , 45). Une méta-analyse a notamment montré que le risque de

transmission augmentait de 2 % par heure supplémentaire de rupture des membranes (45). Il n'existe pas de données solides sur la persistance du risque en cas de charge virale contrôlée en fin de grossesse. Dans une étude cas-témoin menée dans EPF sur les facteurs de risque de transmission mère-enfant chez les femmes avec charge virale <500 cp/ml, la rupture prématurée des membranes n'était pas associée à la transmission (58). Une autre étude canadienne a démontré que le risque de transmission n'augmentait pas avec la durée de rupture des membranes chez les femmes avec une charge virale bien contrôlée (135) de même qu'une étude espagnole chez les femmes traitées par cART (136). Ces études présentent néanmoins une puissance limitée compte tenu des taux de transmission très bas dans ce contexte.

La césarienne est un facteur de risque connu de complications du post-partum, maternelles (la plupart infectieuse) et néonatales (notamment respiratoires) dans la population générale (120 , 121, 122). Une augmentation de cette morbidité a également été rapportée chez les femmes infectées par le VIH avant et après l'ère de cART (137-139, 140 , 141 , 142, 143, 144 , 145 , 146). Le risque de complication post-partum serait plus élevé chez les femmes séropositives ayant un niveau de CD4 inférieur à 500 /mm^3 par rapport aux femmes séronégatives (147). Une antibiothérapie systématique en cas de césarienne permettrait de réduire le risque de complications maternelles chez les femmes infectées par le VIH comme dans la population générale (118, 139). Nos résultats confirment l'augmentation de risque de complications maternelles en cas de césarienne, programmée ou non, par rapport à la voie basse, en particulier chez les femmes infectées par le VIH ne présentant pas d'immunodépression.

Les recommandations de césarienne programmée divergent en fonction des pays, proposant un seuil de charge virale à 400 cp/ml en France, 1000 cp/ml aux Etats-Unis (69, 148), au Canada (71) et en en Espagne (67), 50 cp/ml au Royaume-Uni (72 , 149) et dans l'European AIDS Clinical Society (EACS) (74), aucun seuil précisé en Allemagne et Autriche (66). A l'ère des cART, le seuil à partir duquel une césarienne programmée est une intervention dont le bénéfice en terme de prévention de la transmission du VIH dépasse le risque de morbidité maternelle et néonatale n'est pas clairement établi (118). Une réduction de risque de transmission avec césarienne programmée a été rapportée dans une étude chez les femmes avec CV<400cp/ml (117) tandis que d'autres études ne montraient aucun bénéfice chez les femmes ayant une charge virale bien contrôlée au Royaume-Uni et en Irlande (55) et aux Pays-Bas (119).

Notre étude montre des taux de transmission strictement similaires chez les mères, traitées par cART, accouchant à terme par voie basse ou par césarienne programmée, quel que soit le seuil de charge virale. Ces résultats suggèrent que la césarienne programmée dans le seul but de prévenir la transmission mère-enfant du VIH n'apporte pas un bénéfice évident chez les femmes ayant une charge virale contrôlée, alors que les complications du post-partum immédiat et le risque de césarienne itérative lors des grossesses ultérieures, restent non négligeables. En revanche, les taux de transmission semblent plus faibles en cas de césarienne programmée par rapport à une voie basse chez les femmes accouchant prématurément, bien que ces différences ne soient pas significatives. Néanmoins ces résultats doivent être interprétés avec prudence car la puissance a posteriori dans le groupe de femmes accouchant à terme avec une CV<400 cp/ml est très faible compte tenu des taux de transmission désormais très bas : 10% pour montrer un risque relatif de 1,5 (passant de 0,5% à 0,75%) et de 80% pour un risque relatif de 3 (0,5% à 1,5%). Des études collaboratives à plus large échelle sont nécessaires pour consolider ou infirmer ces résultats.

Tableau 4.1 : Mode d'accouchement des femmes infectées par le VIH selon la charge virale en France entre 2005 et 2010 (EPF) (N=4654)

	Total	CV< 400 cp/ml	CV ≥ 400 cp/ml	
	% (n)	% (n)	% (n)	p
Voie basse	***47,3 (2203)***	49,5 (2099)	25,0 (104)	<0,01
Césarienne en urgence	***22,4 (1040)***	22,0 (931)	26,2 (109)	
Césarienne programmée	***30,3 (1411)***	28,5 (1208)	48,8 (203)	

Tableau 4.2 : Indications de césariennes des femmes infectées par le VIH en fonction de la charge virale en France entre 2005 et 2010 (EPF) (N=1990)
(CV en cp/ml)

	Césarienne programmée			Césarienne en urgence		
Indications de césarienne	**CV<400** N=1020 % (n)	**CV≥400** N=151 % (n)	**P**	**CV<400** N=748 % (n)	**CV≥400** N=71 % (n)	**P**
Antécédent de césarienne	45,5 (464)	27,8 (42)	<0,01	20,5 (153)	16,9 (12)	<0,01
associée à l'indication de PTME	*8,7 (89)*	*14,6 (22)*	*0,02*	*2,1 (16)*	*7,0 (5)*	*0,03*
associée à d'autres indications	*16,0 (163)*	*5,9(9)*	*<0,01*	*12,9 (96)*	*8,5 (6)*	*0,3*
exclusivement	*20,8 (212)*	*7,3 (11)*	*<0,01*	*5,5 (41)*	*1,4 (1)*	*0,1*
Rupture prématurée des membranes	0,0 (0)	0,0 (0)	-	38,8 (290)	38,0 (27)	0,9
associée à l'indication de PTME	*0,0 (0)*	*0,0 (0)*	-	*4,8 (36)*	*15,5 (11)*	*<0,01*
associée à d'autres indications	*0,0 (0)*	*0,0 (0)*	-	*27,7 (207)*	*19,7 (14)*	*0,1*
exclusivement	*0,0 (0)*	*0,0 (0)*	-	*6,3 (47)*	*2,8 (2)*	*0,4*
Autres indications obstétricales ou maternelles [1]	37,2 (379)	14,6 (22)	<0,01	46,8 (350)	25,4 (18)	<0,01
associée à l'indication de PTME	*4,5 (46)*	*3,3 (5)*	*0,5*	*1,3 (10)*	*5,6 (4)*	*0,03*
associée à d'autres indications	*18,2 (185)*	*9,3 (14)*	*<0,01*	*24,6 (184)*	*14,2 (10)*	*0,05*
exclusivement	*14,5 (148)*	*2,0 (3)*	*<0,01*	*20,9 (156)*	*5,6 (4)*	*<0,01*
Indications fœtales [2]	22,2 (226)	17,2 (26)	<0,01	35,6 (266)	18,3 (13)	<0,01
associée à d'autres indications	*3,1 (32)*	*3,3 (5)*	*0,9*	*0,79 (5)*	*1,4 (1)*	*0,01*
associée à d'autres indications	*10,0 (101)*	*8,6(13)*	*0,6*	*15,3 (115)*	*7,1 (5)*	*0,06*
exclusivement	*9,1 (93)*	*5,3 (8)*	*0,1*	*19,5 (146)*	*9,8 (7)*	*0,04*
VIH	36,1 (368)	76,2(115)	<0,01	19,1 (143)	64,8 (46)	<0,01
Associée à une autre indication	*19,4 (198)*	*24,5 (37)*	*0,1*	*11,7 (88)*	*28,2 (20)*	*<0,01*
exclusivement	*16,7 (170)*	*51,7 (78)*	*<0,01*	*7,4 (55)*	*36,6 (26)*	*<0,01*

[1] Stagnation de la dilatation,/anomalie de la dilatation (16%), siège (10%), Toxémie gravidique/ Toxémie gravidique/syndromes vasculo-rénaux/Hellp syndrome (complication de l'HT gravidique)/ pré-éclampsie (9%), Echec de déclenchement (7%), Terme dépassé (6%), Diabète gestationnel ou non (5%), Placenta praevia / bas-inséré, languette placentaire (4%)

[2] Souffrance fœtale aigue, RCF anormal, DIP I, DIP II (65%), RCIU/Hypotrophie (11%),Liquide amniotique teinté (9%), Oligoamnios (6 %), grossesse multiple (4%)

Tableau 4.3 : Facteurs associés à la voie basse chez les femmes infectées par le VIH en fonction de la charge virale en analyse univariée en France 2005-2010 (EPF) (N=4752)

	CV<400 cp/ml N=4328		**CV≥400 cp/ml** N=424	
	voie basse % (n)	**p**	**voie basse % (n)**	**p**
Année				
2005	47,7 (301)	0,02	20,7 (18)	0,5
2006	44,6 (304)		25,0 (19)	
2007	47,8 (355)		22,6 (19)	
2008	46,7 (381)		32,1 (25)	
2009	50,8 (405)		19,3 (11)	
2010	53,5 (353)		28,6 (12)	
Niveau de maternité				
Niveau 1	55,9 (124)	<0,01	41,2 (14)	0,05
Niveau 2	42,0 (586)		26,2 (32)	
Niveau 3	52,0 (1369)		22,2 (58)	
Localisation maternité				
Province	43,7 (428)	<0,01	20,0 (24)	0,05
Paris	52,2 (933)		22,6 (38)	
Banlieue parisienne	47,2 (718)		32,6 (42)	
Pays de naissance de la mère				
France Métropolitaine	46,0 (297)	0,3	19,1 (12)	0,5
Afrique Sub-saharienne	48,9 (1553)		25,2 (72)	
Autre	50,5 (215)		28,3 (17)	
Statut marital (CO1)				
Seule	49,1 (664)	0,8	31,5 (45)	0,03
Couple	48,6 (1090)		20,7 (34)	
Activité professionnelle (CO1)				
Avec travail ou étudiant	48,8 (1042)	0,8	25,0 (34)	0,8
Sans travail	48,3 (704)		23,6 (41)	
Première consultation dans la maternité				
< 3ème trimestre	48,6 (1823)	0,1	27,7 (84)	0,03
Au 3ème trimestre	42,9 (96)		14,3 (9)	
Découverte séropositivité				
Déjà connue	47,8 (1714)	0,05	22,5 (68)	0,02
1er-2ème trimestre	52,0 (298)		35,6 (21)	
3ème trimestre	35,3 (12)		10,3 (3)	

Moment d'initiation du traitement				
Avant la grossesse	48,8 (307)	0, 2	27,4 (34)	0,03
1-13 SA	47,3 (978)		18,5 (17)	
14-27 SA	50,7 (653)		32,0 (39)	
≥ 28 SA	46,8 (161)		16,3 (14)	
Charge virale à l'issue en cp/ml				
< 50	50,6 (1534)	<0,01	NA	
≥ 50	38,2 (269)		NA	
CD4 à l'issue en cells/mm3				
< 200	35,1 (72)	<0,01	14,8 (9)	0,03
≥ 200	49,1 (1723)		28,1 (73)	
Parité				
0	47,0 (651)	0,4	23,8 (35)	0,9
1	48,7 (1033)		24,6 (49)	
2 ou plus	50,1 (395)		25,3 (19)	
Grossesse gémellaire				
non	49,3 (2085)	<0,01	24,6 (101)	0,8
oui	14,0 (14)		21,4 (3)	
Terme gestationnel				
< 32 SA	46,1 (65)	<0,01	73,3 (33)	<0,01
32-36 SA	37,3 (179)		14,1 (9)	
37-41 SA	50,0 (1849)		19,5 (61)	

Tableau 4.4 : Facteurs associés à la voie basse chez les femmes infectées par le VIH en fonction de la charge virale en analyse multivariée en France 2005-2010 (EPF)

	CV<400 N=3604		**CV≥400** N=314	
	ORa IC95%	**p**	**ORa IC95%**	**p**
Année				
2005-2006	1	0,1		
2007-2008	1,0 [0,9-1,2]			
2009-2010	1,2 [1,0-1,4]			
Niveau de maternité				
Niveau 1	1,7 [1,3-2,4]	<0,01	2,9 [1,1-7,6]	0,1
Niveau 2	1		1	
Niveau 3	1,6 [1,3-1,9]		1,2 [0,5-2,6]	
Localisation maternité				
Paris	1,8 [1,5-2,2]	<0,01	1,3 [0,5-3,2]	0,6
Banlieue parisienne	1,7 [1,4-2,1]		1,7 [0,6-4,5]	
Province	1		1	
Première consultation dans la maternité				
< 3ème trimestre	a		2,5 [0,8-7,4]	0,1
Au 3ème trimestre			1	
Découverte séropositivité			b	
Déjà connue	1,4 [0,7-2,9]	0,03		
1er-2ème trimestre	1,7 [0,8-3,7]			
3ème trimestre	1			
CV à l'issue en cp/ml				
< 50	1,6 [1,3-1,9]			
≥ 50	1	<0,01		
CD4 à l'issue en cells/mm3				
≥ 200	1,7 [1,3-2,3]	<0,01	2,1 [0,9-4,9]	0,1
< 200			1	
Grossesse gémellaire				
non	6,0 [3,0-11,9]	<0,01		
oui	1			
Terme gestationnel				
< 32 SA	1,6 [1,1-2,5]	<0,01	23,2 [7,1-75,5]	<0,01
32-36 SA	1		1	
37-41 SA	1,5 [1,2-1,9]		1,1 [0,5-2,5]	

[a] *Variable colinéaire avec le moment de découverte de la séropositivité*
[b] *Variable colinéaire avec la première consultation dans la maternité*
NB Le moment d'initiation du traitement n'a pas été pris en compte dans le modèle multivarié car il était colinéaire à la première consultation dans la maternité

Tableau 4.5 : Complications maternelles immédiates post-partum et hospitalisation prolongée chez les femmes infectées par le VIH en France entre 2005 et 2010 (EPF)

Post Partum	Total % (n)	Selon le mode d'accouchement			p
		Voie basse % (n) N=1920	Césarienne en urgence % (n) N=873	Césarienne programmée %(n) N=1221	
% Complications immédiates *	4,8 (194)	2,9 (56)	7,8 (68)	5,7 (70)	<0,01
Type de complications (non exclusif)					
Hémorragie[1]	1,6 (65)	1,2 (24)	1,9 (17)	2,0 (24)	0,2
Infection(s)	2,9 (117)	1,8 (35)	5,3 (46)	3,0 (36)	<0,01
- Endométrite	0,3 (12)	0,2 (4)	0,6 (5)	0,3 (3)	0,2
- Infection urinaire fébrile	0,4 (16)	0,2 (3)	1,0 (9)	0,3 (4)	<0,01
- Abcès	0,5 (20)	0,1 (2)	1,7 (15)	0,3 (3)	<0,01
- Pneumopathie	0,1 (5)	0,1 (1)	0,2 (2)	0,2 (2)	0,4
- Syndrome fébrile[2]	0,9 (35)	1,0 (20)	0,5 (4)	0,9 (11)	0,3
- Autres[3]	1,2 (50)	0,7 (14)	2,2 (19)	1,4 (17)	<0,01
Complications thromboemboliques	0,3 (11)	0,2 (4)	0,3 (3)	0,3 (4)	0,7
Complications anesthésiques	0,1 (3)	0,0 (0)	0,1 (1)	0,2 (2)	0,2
% Reprise chirurgicale**	1,2 (41)	0,8 (13)	1,9 (14)	1,4 (14)	0,08
% Hospitalisation prolongée >7 jours***	11,2 (370)	6,0 (94)	15,2 (112)	16,5 (164)	<0,01
Motif d'hospitalisation (non exclusif)					
Complications maternelles	2,2 (72)	0,8 (12)	3,8 (28)	3,2 (32)	<0,01
Complications du nouveau né	0,4 (12)	0,1 (1)	1,1 (8)	0,3 (3)	<0,01
Problèmes psychosociaux	0,8 (25)	0,2 (3)	1,9 (14)	0,8 (8)	<0,01
Autres	0,5 (18)	0,2 (3)	0,5 (4)	1,1 (11)	<0,01

*N=4014 ** N=3310 *** N=3293

[1] Hémorragie du post-partum ou post-abortum ayant nécessité une transfusion
[2] 38,5°>24h sans étiologie
[3] Les principales autres infections indiquées étaient : infection de la cicatrice de la césarienne et infection urinaire non fébrile

Tableau 4.6 : Taux de complications et d'hospitalisation prolongée en fonction du niveau de CD4 et du mode d'accouchement chez les femmes infectées par le VIH en France 2005-2010 (EPF)

Post partum	N	Total	Voie basse	Césarienne en urgence	Césarienne programmée	p
% Complications selon *CD4 en cells/mm³*						
<200	275	9,1 (25)	7,1 (6)	9,2 (7)	9,6 (10)	0,8
200-350	822	5,7 (47)	4,5 (15)	9,2 (19)	5,0 (13)	0,06
350-500	1168	4,6 (54)	1,8 (9)	8,1 (21)	6,2 (23)	<0,01
>500	1823	3,7 (68)	2,5 (24)	6,1 (20)	5,0 (24)	<0,01
% Hospitalisation prolongée selon *CD4 en cells/mm³*						
<200	221	17,2 (38)	17,4 (12)	19,1 (12)	16,3 (13)	0,9
200-350	652	13,8 (90)	5,6 (15)	21,7 (35)	18,5 (38)	<0,01
350-500	968	11,8 (114)	5,6 (23)	14,7 (33)	16,7 (52)	<0,01
>500	1513	8,7 (131)	5,1 (41)	11,0 (31)	14,7 (58)	<0,01

Tableau 4.7 : Taux de transmission en fonction du mode d'accouchement selon différents seuils de charge virale à l'issue chez les femmes traitées par cART en France (EPF 2000-2010)

		(1) Voie basse		(2) Césarienne programmée		p	(3) Césarienne en urgence		p
		N	% (n)	N	% (n)	(1) vs (2)	N	% (n)	(1) vs (3)
	Charge virale								
	≥ 10 000 cp/ml	25	4,0 (1)	111	5,4 (6)	1,0	32	9,4 (3)	0,6
	≥ 1000 cp/ml	77	2,6 (2)	267	2,6 (7)	1,0	81	3,7 (3)	1,0
A terme	< 1000 cp/ml	2198	0,5 (10)	1765	0,5 (9)	0,8	893	0,8 (7)	0,3
	< 400 cp/ml	2163	0,5 (10)	1666	0,5 (9)	0,8	863	0,8 (7)	0,3
	< 50 cp/ml	1721	0,4 (6)	1130	0,4 (4)	1,0	653	0,5 (3)	0,7
	Charge virale								
	≥ 10 000 cp/ml	7	14,3 (1)	16	6,3 (1)	0,5	25	0,0 (0)	0,2
	≥ 1000 cp/ml	18	5,6 (1)	40	2,5 (1)	0,5	50	4,0 (2)	1,0
Prématuré	< 1000 cp/ml	235	1,3 (3)	226	0,9 (2)	0,8	307	1,3 (4)	1,0
	< 400 cp/ml	227	0,9 (2)	209	0,5 (1)	1,0	293	1,4 (4)	0,7
	< 50 cp/ml	175	0,6 (1)	133	0,0 (1)	1,0	194	0,5 (1)	1,0

5- Prise en charge des femmes infectées par le VIH-2

Ce travail a fait l'objet d'un article (fin du chapitre) :

Burgard M, **Jasseron C**, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, Faye A, Rouzioux C, Warszawski J, Mandelbrot L. **Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1** Clinical Infectious Diseases. 2010;51(7):833-843

Résumé de l'article

Contexte

En France, le VIH-2 représente 2% des nouveaux diagnostics du VIH (150). Le VIH-2 est moins virulent et pathogène que le VIH-1 et sa phase asymptomatique sans traitement est plus longue (151 , 152). Néanmoins, la charge virale VIH-2 reste prédictive du devenir clinique comme dans le cas du VIH-1 (151). Le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI. Les taux de TME du VIH-2 rapportés en l'absence de prophylaxie périnatale de la transmission mère-enfant, avant 1994, étaient plus faibles que ceux du VIH-1 (0 à 4% (33 , 34 , 35 , 36 , 37) vs 15 à 40% (5 , 153 , 154 , 155)) .

A l'ère des cART, le taux de transmission mère-enfant du VIH-1 est passé à environ 1% dans les pays industrialisés (32 , 43 , 49 , 52 , 53, 54 , 55 , 117 , 156). Le rôle des stratégies de PTME sur la transmission du VIH-2 a été peu étudié et les recommandations restent moins claires que pour le VIH-1, notamment sur la nécessité d'une prescription systématique de multithérapies pendant la grossesse.

Les recommandations pour la PTME en cas d'infection par le VIH-2 sont les mêmes que pour le VIH-1 en cas d'indication maternelle de traitement ou de séroconversion pendant la grossesse, en tenant compte de la résistance naturelle du VIH-2 aux INNTI (Névirapine). Chez une femme enceinte infectée par le VIH-2, en l'absence d'indication maternelle de traitement, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie par l'AZT en monothérapie sans césarienne programmée systématique, associée à une perfusion d'AZT pendant le travail et un traitement prophylactique néonatal par zidovudine pendant 4 semaines.

L'objectif de cette étude était de comparer les stratégies de PTME et les taux de transmission mère-enfant du VIH entre les femmes infectées par le VIH-2 et celles infectées par le VIH-1 en France entre 1986 et 2007, afin de mieux évaluer les recommandations en cours sur la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH-2.

Patients et méthodes

Nous avons inclus toutes les femmes enceintes infectées par le VIH-1 ou le VIH-2 accouchant dans les maternités d'EPF de France métropolitaine entre 1986 et 2007. Le type de VIH était manquant pour 16 femmes. Au total, 8660 mères représentant 11 841 grossesses et 12 100 enfants ont été retenues. Parmi elles, 62 grossesses correspondant à des co-infections VIH-1/VIH-2 ont été exclues des comparaisons.

Les niveaux de quantification d'ARN plasmatique du VIH-1 étaient disponibles et collectés en routine dans les questionnaires EPF à partir de 1996. La charge virale du VIH-2 n'a été enregistrée qu'à partir de 2005. Pour 94 des 316 grossesses de femmes infectées par le VIH-2 survenues avant 2005, la charge virale VIH-2 a été quantifiée rétrospectivement à partir de la biothèque d'échantillons congelés de plasma sanguin prélevés à l'accouchement, selon la méthode détaillée dans l'article.

Résultats

Prévalence des infections à VIH-2

Parmi les 8660 mères incluses dans EPF entre 1986 et 2007, 2,6% (223/8660) étaient infectées par le VIH-2 exclusivement, ce qui représentait 3,1% (367/11841) de l'ensemble des naissances.

Les mères infectées par le VIH-2 étaient pour la plupart nées en Afrique sub-saharienne (91,9%), principalement en Afrique de l'ouest (Côte d'Ivoire 51,5%). Elles étaient plus âgées que les femmes infectées par le VIH-1 (% > 35 ans : 23,2% vs 17,6% ; p<0,01) et plus souvent multipares (37,3% vs 14,0%) (Tableau 1 de l'article). Elles étaient plus souvent asymptomatiques (94,4 % vs 87,8% ; p<0,01), plus souvent diagnostiquées tardivement au cours de la grossesse (10,2% vs 6,9% ; p<0,01) et moins souvent traitées au début de la grossesse (14,1% vs 33,3% ; p<0,01).

Stratégies de prévention de la transmission mère-enfant et statut immuno-virologique

Les stratégies de prise en charge pour la PTME étaient moins intensives chez les femmes infectées par le VIH-2 que chez celles infectées par le VIH-1 (Tableau 1 de l'article). En effet, elles étaient moins fréquemment traitées pendant la grossesse (57,2% vs 80,1%) et moins souvent par cART (20,3% vs 53,9%). Le traitement antirétroviral était initié plus tardivement dans la grossesse pour les femmes infectées par le VIH-2 (médiane 28 vs 25

SA, p<0,01), l'accouchement par voie basse était plus fréquent (67,9% vs 49,3% : p<0.01) et la prophylaxie antirétrovirale néonatale plus rare (60,9% vs 80,9%). La proportion de femmes allaitantes était plus élevée chez les femmes infectées par le VIH-2 que chez celles infectées par le VIH-1 (3,6% vs 0,6% ; p<0.01).

Les femmes infectées par le VIH-2 avaient un meilleur état immuno-virologique avec un niveau de CD4 plus élevé à l'accouchement (médiane 574 vs 452 /mm3 ; p<0,01), aussi bien globalement que chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne.

Ces tendances étaient les mêmes quelle que soit la période. On peut noter que, parmi les femmes ayant un niveau de CD4 < 350 cellules/mm^3 entre 2000-2007 (période de diffusion massive des multithérapies pendant la grossesse), seules 57% des femmes infectées par le VIH-2 avaient reçu des cART versus 81% en cas de VIH-1.

La charge virale était plus faible à l'accouchement en cas de VIH-2 que de VIH-1, sur l'ensemble de la période où elle est disponible ; la proportion de femmes avec une charge virale <1000 cp/ml était plus élevée chez les femmes infectées par le VIH-2 que le VIH-1 (90% vs 77%, p=0,02) (Figure 1A de l'article). Ces différences n'étaient plus observées chez les femmes traitées par multithérapie (90% vs 17%, p=0,8). Entre 2005 et 2007, les pourcentages de CV< 100 cp/ml étaient respectivement de 90,5% et 76,2% (p=0,1) (Figure 1 B de l'article).

Taux de transmission

Au total, entre 1986 et 2007, 2 cas de transmission ont été observés parmi les 324 enfants dont le statut a été complètement déterminé, soit un taux de transmission mère-enfant du VIH-2 de 0,6% (IC95%: 0,07%-2,2).

Le premier cas est un enfant né en 1993 dont la mère a eu une primo-infection VIH-2 diagnostiquée 3 jours avant l'accouchement : ni la mère ni l'enfant n'avaient reçu de prophylaxie antirétrovirale. Les résultats de la première PCR ADN VIH-2 réalisée sur un échantillon prélevé chez l'enfant à l'âge de 56 jours étaient positifs.

Le second cas est un enfant né en 2002, diagnostiqué 36 mois après la naissance. Sa mère présentait un déficit immunitaire sévère et une faible adhérence à une multithérapie comportant AZT, 3TC et Efavirenz administrée pendant la grossesse, avait accouché par voie basse et allaité pendant un an. Les résultats de la PCR ADN VIH-2 réalisée sur un échantillon prélevé à l'enfant à l'âge de 6 mois étaient négatifs. L'enfant a été perdu de vue

jusqu'à ses 36 mois où il se présente avec des signes cliniques et les résultats des analyses sérologiques VIH-2 sont alors positifs.

Le taux de transmission du VIH-2 était plus faible que celui du VIH-1 dans la période pré-thérapeutique entre 1986 et 1993 (1,3% vs 17,5% ; p<0,01) et entre 1994 et 1996 à l'ère de la monothérapie prophylactique (0% vs 7,0% ; p=0,03). En revanche, les taux ne différaient pas significativement entre 1997 et 2007 à l'ère des cART (0,5% vs 1,6% ; p=0,4).

Chez les femmes avec un déficit immunologique sévère (CD4<200 /mm^3), les taux de transmission ne différaient pas significativement entre le VIH-2 et le VIH-1 (5,3% vs 9,0% ; p=1,0) alors que le taux de transmission du VIH-2 était significativement plus faible chez les femmes avec des CD4>350 /mm^3 (0,4% vs 3,5%, p<0,01).

Discussion

Nos résultats montrent un taux de transmission mère-enfant du VIH-2 faible et similaire avant et après l'ère des multithérapies, du même ordre que ceux qui ont été rapportés en Afrique de l'Ouest en dehors de toute prophylaxie maternelle (33 , 34 , 36). Les deux cas de transmission mère-enfant de l'infection VIH-2 observés dans notre étude étaient associés à des facteurs de risque évidents : une primo-infection pendant la grossesse dépistée tardivement et sans prophylaxie dans un cas ; une contamination probablement post-natale dans le deuxième cas, chez un enfant allaité pendant un an et dont la mère, peu observante aux traitements, avait elle-même un mauvais statut immuno-virologique.

Le taux de transmission mère-enfant du VIH-2 était globalement plus faible que celui du VIH-1. Mais cette différence n'existe en réalité que chez les femmes non traitées par multithérapie et est plus marquée avant 1996. Il faut noter que la charge virale en fin de grossesse du VIH-2 est plus faible que celle du VIH-1 chez les femmes non traitées, traitées par mono ou bithérapie de nucléosidiques, alors qu'elle est similaire chez les femmes traitées par cART. Bien que les seuils de détection diffèrent pour le VIH-1 et le VIH-2, le niveau spontanément plus faible de charge virale du VIH-2 est connu, aussi bien dans le plasma que dans les secrétions vaginales (151 , 157 , 158 , 159 , 160 , 161). Cette différence pourrait expliquer le plus faible risque de TME du VIH-2 par rapport au VIH-1 chez les femmes non traitées par cART, car le niveau de charge virale est l'un des facteurs le plus fortement associé à la transmission mère-enfant du VIH (22 , 24 , 25 , 26 , 29 , 30 , 31, 162).

Une autre étude publiée récemment, réalisée entre 1999 et 2005 au Portugal, a également rapporté des stratégies de PTME moins intensives pour le VIH-2 que pour VIH-1 avec un taux de transmission mère-enfant du VIH-2 de 1,5% (IC95% : 0,2-5,4%, N=131) et un taux de TME du VIH-1 de 3,4%(IC95% : 2,5-4,6%, N=1315) (103).

Il est difficile de traduire ces résultats en termes de recommandations pour la prise en charge clinique. Il ne fait pas de doute que les femmes ayant besoin d'un traitement pour elles-mêmes (CD4<350 /mm3) ou celles primo-infectées pendant la grossesse, doivent être traitées par des multithérapies contenant un inhibiteur de protéase. Ce traitement ne peut qu'avoir un effet protecteur sur la transmission à l'enfant. On peut à ce titre souligner que l'un des cas de transmission est survenu chez une femme contaminée pendant la grossesse.

Pour les autres situations, nos résultats, associés à ceux de la littérature, tendent à soutenir les recommandations autorisant une PTME plus légère (monothérapie ou bithérapie). Ainsi, malgré une plus faible proportion de femmes traitées par cART parmi les femmes infectées par le VIH-2, le taux de TME du VIH-2 restait plus faible. De plus, entre 2005 et 2007, la majorité des femmes infectées par le VIH-2 traitées par monothérapie ou bithérapie de nucléosidiques avaient une charge virale sous le seuil de détection (100 cp/ml) en fin de grossesse.

En revanche, l'option de ne pas traiter les femmes infectées par le VIH-2 pendant la grossesse, lorsqu'elles ont un bon état immunologique, n'apparaît pas raisonnable car il existe un risque de transmission. En excluant dans EPF le cas de transmission probablement post-natale, le taux de transmission chez les femmes infectées par VIH-2 dont le nombre de CD4 en fin de grossesse était supérieur à 350 /mm^3 était de 0% (0/87) en l'absence de tout traitement antirétroviral. Mais la borne supérieure de l'intervalle de confiance était de 4,1%

Les recommandations de PTME pour le VIH-2 sont empiriques, en raison notamment de la rareté de cette infection dans les pays industrialisés, ne permettant pas de mener des études avec une puissance importante. Cette limite concerne notamment EPF qui est pourtant l'une des plus larges études sur ce sujet. Néanmoins, la grossesse reste une opportunité importante pour entamer un suivi et une prise en charge à long terme d'une infection à VIH-2 chez ces femmes qui ont souvent eu peu de contact avec le système de soins.

Burgard M., **Jasseron C**., Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, Faye A, Rouzioux C, Warszawski J, Mandelbrot L

Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1.

Clinical Infectious Diseases. Oct 1;51(7):833-43.

Mother-to-Child Transmission of HIV-2 Infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1

M. Burgard,[1] C. Jasseron,[8,9] S. Matheron,[3,5] F. Damond,[4] K. Hamrene,[8,9] S. Blanche,[2,6] A. Faye,[5,7] C. Rouzioux,[1,6] J. Warszawski,[8,9,10] L. Mandelbrot,[5,8,11] and the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1[a]

[1]Virology Laboratory and [2]Department of Pediatric Immuno-Hematology, Hospital Necker, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP), [3]Department of Infectious Disease and [4]Virology Laboratory, Hospital Bichat, AP-HP, [5]Université Paris Diderot, [6]Université Paris Descartes, and [7]Department of Pediatrics, Hospital Robert Debré, AP-HP, Paris, [8]HIV Epidemiology, Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, U1018, Inserm, [9]Epidemiology and Public Health Service, Hospital Bicêtre, AP-HP, and [10]Faculté de Médecine, Université Paris-Sud, Unité Mixte Recherche en Santé 1018, Le Kremlin-Bicêtre, and [11]Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital Louis Mourier, AP-HP, Colombes, France

Background. Management of pregnant women with human immunodeficiency virus (HIV) type 2 infection remains unclear because of its low prevalence and important differences from HIV-1.

Methods. Pregnant women monoinfected with HIV-2 or HIV-1 and their infants enrolled in the prospective, national, multicenter French Perinatal Cohort between 1986 and 2007.

Results. Overall, 2.6% (223/8660) of mothers were infected with HIV-2, and they accounted for 3.1% (367/11841) of the total births. Most were born in sub-Saharan Africa. A higher proportion of HIV-2–infected mothers than HIV-1–infected mothers had no symptoms, had received no antiretroviral threrapy at conception (85.9% vs 66.7%), and had received no antiretroviral therapy during pregnancy (42.8% vs 19.9%), particularly highly active antiretroviral therapy (HAART) (79.7% vs 46.1%), and they had higher CD4 cell counts near delivery (median, 574 vs 452 cells/mm^3; $P < .01$). If antiretroviral therapy was used, it was started at a later gestational age for HIV-2–infected mothers (median, 28 vs 25 weeks; $P < .01$). HIV-2–infected mothers were more likely to deliver vaginally (67.9% vs 49.3%) and to breastfeed (3.6% vs 0.6%; $P < .01$), and their infants less frequently received postexposure prophylaxis. In the period 2000–2007, the proportion with viral load <100 copies/mL at delivery was 90.5% of HIV-2–infected mothers, compared with 76.2% of HIV-1–infected mothers ($P = .1$). There were 2 cases of transmission: 1 case in 1993 occurred following maternal primary infection, and the other case occurred postnatally in 2002 and involved a mother with severe immune deficiency. The mother-to-child transmission rate for HIV-2 was 0.6% (95% confidence interval, 0.07%–2.2%).

Conclusions. Care for HIV-2–infected pregnant women rests on expert opinion. The mother-to-child transmission residual rate (0.07%–2.2%) argues for systematic treatment: protease inhibitor–based HAART for women requiring antiretroviral therapy or for primary infection and simplified prevention of mother-to-child transmission in other instances.

Human immunodeficiency virus (HIV) type 2 infection is a minor part of the HIV pandemic, circumscribed to parts of West Africa and countries with large migrations from these areas, such as Portugal and France [1]. In France, HIV-2 accounts for 2% of HIV diagnoses [2]. HIV-2 differs from HIV-1 in its lower pathogenicity, slower treatment-free progression, longer asymptomatic period, and lower plasma viral load [1, 3]. However, HIV-2 infection eventually leads to CD4 cell count decrease, AIDS, and death [1, 4]. The French HIV-2 cohort study (ANRS CO5) confirmed the very slow progression of HIV-2 disease and showed that, as with HIV-1, plasma viral load was predictive of clinical outcome [1].

Several studies conducted among HIV-2–infected women not receiving antiretroviral therapy (ART) during pregnancy reported low rates of mother-to-child

Received 19 March 2010; accepted 21 June 2010; electronically published 30 August 2010.

[a] The individuals and institutions who participated in the ANRS French Perinatal Cohort (EPF) are listed at the end of the text.

Reprints or correspondence: Carine Jasseron, CESP, INSERM 1018, HIV Epidemiology, AP-HP Hôpital Le Kremlin Bicêtre, 82, rue du Général Leclerc, 94 276 Le Kremlin-Bicêtre, France (carine.jasseron@inserm.fr).

Clinical Infectious Diseases 2010;51(7):833–843
© 2010 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2010/5107-0013$15.00
DOI: 10.1086/656284

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

transmission, ranging from 0% to 4% [5–9]. This contrasts with mother-to-child transmission of HIV-1 in the pretherapeutic era (before 1994), which was 15%–40% [10–13]. Since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), the rate of HIV-1 mother-to-child transmission strongly decreased, reaching 1% in industrialized countries [14–22]. However, little is known about the impact of strategies of prevention of mother-to-child transmission of HIV-2.

Our objective was to compare trends in maternal characteristics, methods of prevention of mother-to-child transmission, and rates of mother-to-child transmission between HIV-2–infected and HIV-1–infected pregnant women.

MATERIALS AND METHODS

Study population. All HIV-infected women who enrolled in the prospective, multicenter ANRS French Perinatal Cohort (EPF-CO1) and delivered in mainland France between 1986 and 2007 were included. The study design has been described elsewhere [14]. No specific recommendation for HIV treatment and obstetric care was made for women in the cohort, and investigators were expected to follow French national guidelines, as regularly updated [23]. Informed consent was obtained from the included mothers, with an overall participation rate of 95%. This cohort study was approved by the Hôpital Cochin Ethics Committee (Comité de Protection des personnes) and the French computer database watchdog commission (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). For the present analysis, we excluded mothers with missing data for HIV type ($n = 16$). Overall, 8660 mothers were included, representing 11,841 pregnancies and 12,100 children. Of these women, 62 were coinfected with HIV-1 and HIV-2 and were excluded from the analysis.

Variables studied. Routine EPF questionnaires recorded maternal characteristics (age and geographical origin), obstetrical data (parity, gestational age at the first prenatal visit during maternity, and mode of delivery), HIV history, use of ART (date of initiation, duration and type of regimens during pregnancy, intrapartum prophylaxis, and neonatal prophylaxis), infant outcome, breastfeeding, and the CD4 cell count measured nearest to the delivery. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) stage was recorded up to 2001 [24]. Maternal plasma HIV-1 RNA levels measured nearest to the delivery were recorded since 1996. Levels of maternal plasma HIV-2 RNA were recorded in the routine EPF questionnaire since 2005. For 94 pregnancies (corresponding to 65 mothers) of the 316 pregnancies occurring before 2005, plasma HIV-2 RNA level was tested retrospectively using frozen maternal plasma taken at delivery.

Infants were considered infected if HIV-1 or HIV-2 was detected by virological tests (ie, HIV-1 RNA or HIV-1 DNA or HIV culture for HIV-1 diagnosis; exclusively HIV-2 DNA by polymerase chain reaction [PCR] for HIV-2 diagnosis) on 2 separate plasma or peripheral blood mononuclear cell (PBMC) samples or if anti-HIV antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and Western blot persisted after age 18 months. Infants were considered uninfected if virological tests were negative on 2 separate samples, 1 of which taken after termination of neonatal prophylactic treatment, or if serological testing results were negative during the second year of life [14].

Virological methods for HIV-2. HIV-2 RNA levels in plasma were quantified in the gag gene, using "in-house" real-time PCR assay, including HIV-2 reference standard quantified by electronic microscopy (Advanced Biotechnology) [25]. The threshold of detection was 100 HIV-2 RNA copies/mL for measurements performed since 2004 and was 200 copies/mL for retrospective determination of frozen samples. The technique has been validated through comparisons and/or quality controls [26].

Diagnosis of HIV-2 infection in children was performed on PBMCs, using first viral culture and then a classic DNA PCR and Southern blot from 1994 to 1999 and subsequently an HIV-2 DNA PCR with amplification of the long-terminal repeat [27] or the gag gene [28], depending on the laboratory. All positive results were systematically validated by a positive signal obtained with maternal PBMCs.

Statistical analysis. We first compared HIV-2– and HIV-1–infected mothers for maternal and obstetrical characteristics and strategies for prevention of mother-to-child transmission and then compared them for each of 4 periods corresponding to major changes in standards of ART recommended during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in France: 1994–1996 (zidovudine monotherapy), 1997–1999 (dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitors [NRTIs] or HAART), 2000–2004 (HAART according to CD4 cell count), and 2005–2007 (systematic HAART). For pregnancies with HIV-2 infection, zidovudine monotherapy was recommended from 1994 to 1999. From 2000 to 2007, protease inhibitor–based HAART was recommended in cases of low CD4 cell counts, CDC stage C disease, or seroconversion, but zidovudine monotherapy remained the standard for mother-to-child transmission prevention.

For the analysis stratified according to period, we restricted the population to mothers originating from sub-Saharan Africa; these women accounted for nearly all HIV-2–infected women. Moreover, since a quarter of mothers were enrolled in the cohort more than once for successive pregnancies, we included only the last pregnancy of each woman in each period, so as to describe the most-recent strategies in the period considered; this led to the exclusion of 561 of the 5737 pregnancies from this particular analysis.

Lastly, we compared mother-to-child transmission rates between HIV-1 and HIV-2, according to the period, the type of

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

antiretroviral prophylaxis, and maternal immunological status at delivery, when available.

Percentages were estimated with exact 95% confidence intervals (CIs), and medians were presented with interquartile ranges. We used the χ^2 test or 2-sided Fisher's exact tests to compare percentages and used Student's *t* test or the Wilcoxon test to compare means of continuous variables, as appropriate. Statistical analyses were performed using SAS, version 9.1 (SAS Institute).

RESULTS

HIV-2 prevalence. Among the 8660 mothers enrolled in EPF between 1986 and 2007, 2.6% (223) were infected with HIV-2 exclusively, accounting for 3.1% (367/11841) of the total births. Most (91.9% [204/222]) of the HIV-2–infected women originated from sub-Saharan Africa, mainly from the West African countries: Ivory Coast (51.5% [101/196]), Mali (17.8% [35/196]), and Senegal (12.2% [24/196]). Among HIV-infected mothers born in sub-Saharan Africa, the proportion of those with HIV-2 infection decreased from 11.3% (66/584) before 1994 to 2.9% (93/3193) after 2001 and has remained stable since. This trend was observed for all 3 principal countries of birth.

Maternal and obstetrical characteristics. The proportions of older and multiparous women were higher in the group of HIV-2–infected mothers, compared with the group of HIV-1–infected mothers (Table 1) throughout the study period. Proportions of stillbirths, terminations of pregnancy, and neonatal deaths were similar in the 2 groups (Table 1).

Prevention of mother-to-child transmission. Compared with HIV-1–infected mothers, HIV-2–infected mothers had a higher proportion of late diagnosis, in the third trimester of pregnancy (Table 1). A smaller proportion of HIV-2– than HIV-1–infected women had symptoms (5.6% vs 12.2%), ART when conceiving pregnancy (14.1% vs 33.3%), ART during pregnancy (57.2% vs 80.1%), or HAART (20.3% vs 53.9%). ART was started later in pregnancy for HIV-2–infected mothers (median gestational age, 28 vs 25 weeks; $P < .01$). HIV-2–infected women were also more likely to deliver vaginally (67.9% vs 49.3%) and to breastfeed (3.6% vs 0.6%; $P < .01$) (Table 1). Postexposure prophylaxis was less common in infants of HIV-2–infected mothers (60.9% vs 80.9%). All these differences remained significant when the analysis was restricted to women from sub-Saharan Africa (data not shown).

Similar results were observed through all management periods (Table 2). Over the 2 last periods, zidovudine monotherapy was used for 43.2% (67/155) of HIV-2–infected women, compared with 12.0% (767/6415) of HIV-1–infected women. In women with low CD4 cell counts near delivery (<350 cells/mm^3), only 57% (17/30) received HAART, compared with 81% (1574/1932) of HIV-1–infected women.

Plasma HIV-RNA level at delivery. Maternal plasma viral load at delivery was available for 7983 pregnancies with HIV-1 and for 136 pregnancies with HIV-2. Overall, the proportion of women with undetectable viral load, irrespective of changing thresholds over time, was 72% (98) of women infected with HIV-2 and 60% (4814) of women infected with HIV-1 ($P = .19$). The proportion with viral load >1000 copies/mL was lower for HIV-2–infected women than for HIV-1–infected women: 10% (14/136) and 23% (1860/6123), respectively ($P = .02$) (Figure 1*A*). This proportion was 8% (5) of the 62 HIV-2 pregnancies and 51% (586) of the 1158 HIV-1 pregnancies in which zidovudine monotherapy was administered exclusively ($P < .01$). In women receiving HAART, the proportions were 10% (3/30) and 13% (641/4744), respectively ($P = .8$) (Figure 1*A*). Viral load was available for most women in the period 2005–2007 (82% of HIV-2–infected women and 98% of HIV-1–infected women); during this period, the overall proportions with viral load <100 copies/mL were 90.5% (38/42) and 76.2% (1557/2043), respectively ($P = .1$) (Figure 1*B*).

CD4 cell count at delivery. A significantly larger proportion of HIV-2–infected mothers than HIV-1–infected mothers had normal CD4 cell counts ($P < .01$), with CD4 cell counts >500 cells/mm^3 in 60.8% and 42.4%, respectively (Table 1), and >800 cells/mm^3 in 23.8% (76/319) and 12.6% (1255/9955), respectively. CD4 cell counts throughout the study period were higher in HIV-2–infected women than in HIV-1–infected women, both overall and for those originating from sub-Saharan Africa (median for mothers overall, 574 vs 452; $P < .01$; median for mothers from sub-Saharan Africa, 562 vs 420 cells/mm^3; $P < .01$).

HIV transmission rates. Similar proportions of children of HIV-1– and HIV-2–infected mothers had HIV status determined: 89.1% (10122/11366) and 88.3% (324/367), respectively ($P = .6$). Missing HIV status was due to premature death (162 children), loss to follow-up, or delays in returning case report forms to the coordinating center, especially for the recent period 2005–2007 (1110 children). Two cases of HIV-2 infection were diagnosed among 324 children with determined HIV status who were born to HIV-2–infected mothers, compared with 531 cases of HIV-1 infection among 10122 children with determined HIV status who were born to HIV-1–infected mothers (Table 3).

The mother-to-child transmission rate was significantly lower for HIV-2–infected mothers than for HIV-1–infected mothers between 1986 and 1993 (1.3% vs 17.5%; $P < .01$) and between 1994 and 1996 (0% vs 7.0%; $P = .03$). Considering the whole HAART era (1997–2007), the rate did not differ significantly: 0.5% (1/187) vs 1.6% (110/7027) ($P = .37$). The transmission rate was lower for HIV-2–infected mothers not receiving ART (0.7% vs 16.3% for HIV-1–infected mothers) or receiving NRTI monotherapy or dual therapy (0% [0/152] vs 3.0% [120/3959] of HIV-1–infected mothers). Among mothers

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

Table 1. Characteristics of Pregnancies of Mothers Infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 2 or Type 1 Who Were Included in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1 between 1986 and 2007

Characteristic	No. (%) of HIV-1–infected mothers (n = 11,366)	No. (%) of HIV-2–infected mothers (n = 367)	P
Maternal origin			
Sub-Saharan African	6049 (53.6)	342 (93.4)	<.01
Other geographical origin	5247 (46.5)	24 (6.6)	
Maternal age, years			
⩾35	1993 (17.6)	85 (23.2)	<.01
<35	9318 (82.4)	281 (76.8)	
Parity			
Primipara (no previous delivery)	4384 (39.6)	65 (18.1)	<.01
1–3 previous deliveries	5129 (46.3)	160 (44.6)	
⩾3 previous deliveries	1555 (14.0)	134 (37.3)	
Timing of HIV infection diagnosis			
Before pregnancy	7433 (66.1)	216 (59.7)	.01
During 1st or 2nd trimester (<28 weeks)	3030 (26.9)	109 (30.1)	
During 3rd trimester (⩾28 weeks)	778 (6.9)	37 (10.2)	
Gestational age at first consultation in maternity			
<14 weeks	5559 (52.6)	161 (48.3)	.3
14–27 weeks	3740 (35.4)	126 (37.8)	
⩾28 weeks	1275 (12.1)	46 (13.8)	
Clinical CDC stage[a]			
A or asymptomatic	4899 (87.8)	220 (94.4)	<.01
B	444 (7.9)	6 (2.6)	
C	239 (4.3)	7 (3.0)	
ART received during pregnancy			
Yes	9069 (80.1)	207 (57.2)	<.01
No	2259 (19.9)	155 (42.8)	
Receiving ART at conception of pregnancy			
Yes	3004 (33.3)	29 (14.1)	<.01
No	6010 (66.7)	177 (85.9)	
Gestational age at start of ART			
<14 weeks	3187 (35.4)	33 (16.0)	<.01
14–27 weeks	3416 (37.9)	74 (35.9)	
28–32 weeks	1853 (20.6)	67 (32.5)	
⩾33 weeks	552 (6.1)	32 (15.5)	
Last ART received during pregnancy			
Zidovudine monotherapy	2191 (24.1)	129 (62.3)	<.01
Double NRTI	1991 (22.0)	36 (17.4)	
HAART (⩾3 drugs)	4885 (53.9)	42 (20.3)	
PI-based HAART	3977 (43.8)	37 (17.9)	<.01
CD4 cell count near delivery, cells/mm^3			
<200	1057 (10.6)	22 (6.9)	<.01
200–350	2142 (21.5)	37 (11.6)	
350–500	2538 (25.5)	66 (20.7)	
⩾500	4218 (42.4)	194 (60.8)	
Gestational age at delivery, weeks			
<32	318 (2.8)	10 (2.8)	.05
32–36	1236 (10.9)	25 (6.9)	
⩾37	9765 (86.3)	326 (90.3)	
Mode of delivery			
Vaginal	5451 (49.3)	243 (67.9)	<.01
Emergency cesarean	1927 (17.4)	50 (14.0)	
Elective cesarean	3683 (33.3)	65 (18.1)	

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

Table 1. ***(Continued.)***

Characteristic	No. (%) of HIV-1–infected mothers (n = 11,366)	No. (%) of HIV-2–infected mothers (n = 367)	P
Postnatal prophylaxis			
Yes	9023 (80.9)	218 (60.9)	<.01
No	2136 (19.1)	140 (39.1)	
Breastfeeding			
Yes	66 (0.6)	12 (3.6)	<.01
No	10230 (99.4)	320 (96.4)	
Outcome after 27 weeks of gestation			
Alive	11188 (98.5)	362 (98.6)	.9
Termination of pregnancy	2 (0.02)	0 (0)	
Perinatal death	163 (1.4)	5 (1.4)	
In utero	82 (0.7)	1 (0.3)	
≤30 days after birth	81 (0.7)	4 (1.1)	

NOTE. Mothers coinfected with HIV-1 and HIV-2 were excluded. The total for each variable is not always equal to the overall total; the difference between the total number of pregnancies (given at the top of the column) and the sum of all categories of a variable corresponds to the number with missing data. ART, antiretroviral therapy; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HAART, highly active antiretroviral therapy; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

[a] Clinical CDC stage was recorded in EPF questionnaires between 1985 and 2001 only; standardized questionnaires were subsequently simplified, and such data were not recorded thereafter.

with CD4 cell counts >350 cells/mm^3 at delivery, the mother-to-child transmission rate was lower for HIV-2–infected women than for HIV-1–infected women (0.4% vs 3.5%; $P < .01$), but for mothers with CD4 cell counts <200 cells/mm^3, the rates in the 2 groups were similar (5.3% vs 9.0%; $P = 1.0$).

Description of the 2 cases of HIV-2 infection in children. The first case, previously reported [15], occurred in 1993. The mother had a documented primary infection discovered 3 days before vaginal delivery at term. Neither the mother nor the child received ART. Maternal plasma HIV-2 RNA level, retrospectively measured on a stored sample taken 2 months after delivery, was below the detection limit of 1000 copies/mL. The child was breastfed until 46 days. The first HIV-2 DNA PCR result was positive at 56 days of life, with negative viral culture and undetectable viral load (<500 copies/mL).

This second case of postnatal transmission occurred in 2002. At the time of conception, the mother had poor adherence to treatment (zidovudine, lamivudine, and efavirenz). The CD4 cell count was 68 cells/mm^3, and the plasma HIV-2 RNA level was 800 copies/mL at delivery. She delivered vaginally while receiving intravenous zidovudine at 41 weeks. The neonate received zidovudine prophylaxis for 6 weeks. HIV-2 DNA PCR results were negative at age 6 months. The child was lost to follow-up until age 36 months, at which time he presented with clinical symptoms and HIV-2–positive results of serological analysis. The mother retrospectively reported breastfeeding for 1 year.

DISCUSSION

Among the mothers enrolled in the French Perinatal Cohort EPF between 1986 and 2007, 2.6% had exclusive HIV-2 infection. The proportion was similar to that reported among the general HIV-infected population in France [29]. This is the largest prospective survey of HIV-2 mother-to-child transmission published to date, and the first to span the periods before and after the HAART era in an industrialized country. The HIV-2–infected mothers came from 14 African countries, mostly in western Africa, whereas previous surveys [5, 6, 8] were conducted in single countries.

Only 2 children born to HIV-2–infected mothers were infected, an overall mother-to-child transmission rate of 0.6% (95% CI, 0.07%–2.2%). This transmission rate was similar to or lower than those reported in the absence of mother-to-child transmission prevention in West Africa, which range from 0% to 4% [5, 6, 8], and was consistent with that in our cohort during the era before ART (0%) [7]. The HIV-2 mother-to-child transmission rate did not change significantly between the pre-HAART era and the HAART era. Both cases of HIV-2 transmission were associated with obvious risk factors. The first was maternal primary infection in late pregnancy, during a period when mother-to-child transmission prevention was not yet available. In a previous study of HIV-2–infected children in France [30], including this child and 2 others born in Africa, primary infection was involved in at least 2 cases. The second case of mother-to-child transmission was likely to have been

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

Table 2. Evolution of Prevention Strategies According to Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type in Sub-Saharan African Women During Their Last Pregnancy of Each Period, from 1994 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1

	1994–1996			1997–1999			2000–2004			2005–2007		
Factor	HIV-1 (n = 464)	HIV-2 (n = 56)	P	HIV-1 (n = 751)	HIV-2 (n = 47)	P	HIV-1 (n = 2275)	HIV-2 (n = 81)	P	HIV-1 (n = 1459)	HIV-2 (n = 43)	P
HIV infection diagnosed during pregnancy	51.1	34.5	.02	44.0	40.4	.63	40.1	34.6	.32	22.1	27.9	.37
If yes, HIV infection diagnosed late (⩾28 weeks)	19.7	21.1	1.0	14.6	22.2	.32	16.2	28.6	.12	12.0	25.0	.18
ART received during pregnancy	84.7	51.8	<.01	95.9	78.3	<.01	97.0	85.2	<.01	98.6	81.4	<.01
Receiving ART at conception of pregnancy	10.3	3.4	.4	24.2	8.3	.03	28.9	14.5	<.01	41.1	14.7	<.01
Late initiation of ART (⩾33 weeks)	13.2	0	.04	8.5	27.8	<.01	7.1	20.3	<.01	2.8	8.6	.08
Last ART received during pregnancy												
NRTI monotherapy	96.7	100	1.0	23.5	55.6	<.01	16.8	58.0	<.01	0.9	37.1	<.01
NRTI dual therapy	3.3	0		59.4	41.7		17.8	13.0		3.4	25.7	
HAART (⩾3 drugs)	…	…		17.1	2.8		65.4	29.0		95.7	37.1	
PI-containing HAART	…	…		15.3	2.8	.02	50.9	23.2	<.01	86.0	37.1	<.01
Mode of delivery												
Vaginal	71.7	74.1	.8	49.0	68.2	.04	31.6	51.2	<.01	46.2	65.1	.05
Emergency caesarean	14.2	11.1		17.4	9.1		21.7	17.5		22.0	13.9	
Elective caesarean	14.0	14.8		33.6	22.7		46.7	31.2		31.8	20.9	
CD4 cell count near delivery, cells/mm^3												
<200	17.4	3.8	<.01	16.3	7.0	.03	12.0	11.5	<.01	8.5	2.3	<.01
200–350	24.7	7.7		23.3	13.9		24.5	14.1		22.9	7.0	
350–500	23.0	21.2		23.4	20.9		27.4	15.4		30.1	25.6	
⩾500	34.9	67.3		37.0	58.1		36.3	59.0		38.6	65.1	
Intrapartum prophylaxis	79.0	55.6	<.01	92.4	72.3	<.01	94.8	85.2	<.01	93.1	86.0	.07
Postnatal prophylaxis	90.4	61.8	<.01	99.3	87.2	<.01	99.1	87.3	<.01	99.5	87.8	<.01
Breastfeeding	0.7	3.8	.03	1.2	4.3	.14	0.2	0	1.0	0.2	9.7	<.01

NOTE. Maternal plasma HIV-2 RNA levels were recorded on the routine EPF questionnaires since 2005 only. For pregnancies before 2005, plasma HIV-2 RNA level was tested retrospectively using frozen maternal plasma samples taken at delivery for 94 (corresponding to 65 mothers) of the 316 pregnancies and is not reported in the table (see Figure 1). ART, antiretroviral therapy; HAART, highly active antiretroviral therapy; NA, data not available; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

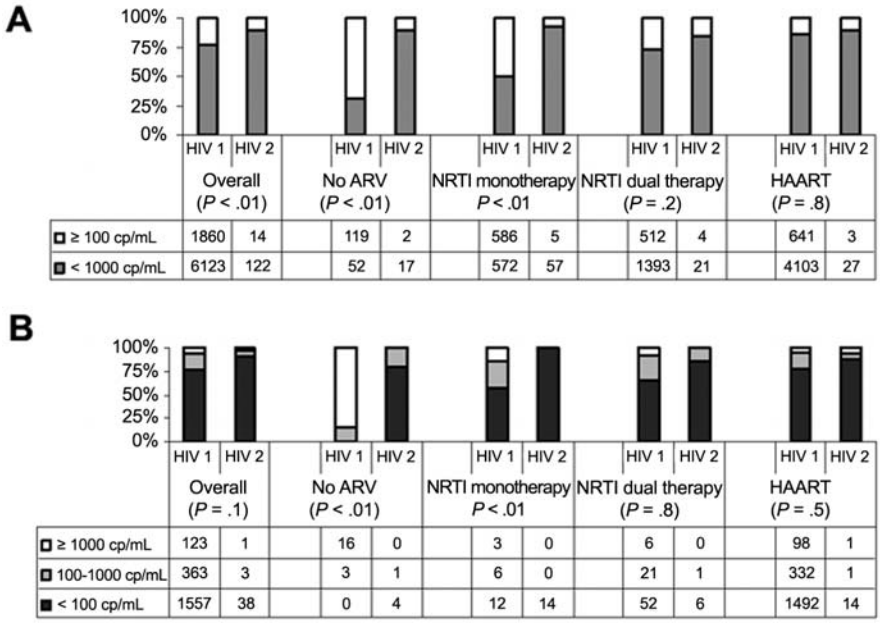


Figure 1. *A,* Mothers with available measurements of plasma human immunodeficiency virus (HIV) RNA for the overall period (1996–2007). *B,* Mothers with available measurements of plasma HIV RNA for the 2005–2007 period. ARV, antiretroviral therapy; cp, copies; HAART, highly active antiretroviral therapy; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor.

the result of breastfeeding by a mother with poor adherence to treatment, severe maternal immune suppression, and uncontrolled viral load.

In comparison with HIV-1, the rate of HIV-2 transmission was much lower in the pre-HAART era. It was also lower in mothers not receiving any ART, as well as in those receiving NRTI monotherapy. The mother-to-child transmission rate was significantly lower in HIV-2–infected mothers than in HIV-1–infected mothers with CD4 cell counts >350 cells/mm^3. For mothers with severe immunosupression (CD4 cell count, <200 cells/mm^3), the risk of transmission was much higher but did not differ significantly between the HIV-2–infected (5.3%) and HIV-1–infected (9.0%) groups ($P = .57$), maybe because of the small number of HIV-2–infected women. Viral RNA concentrations at delivery were lower in HIV-2–infected mothers than in HIV-1–infected mothers in the absence of ART, as well as when receiving NRTI monotherapy or dual therapy, but were similar in women receiving HAART. Viral load is established as the major determinant of mother-to-child transmission risk for HIV-1 [31–38]. Although thresholds of detection differ between HIV-1 and HIV-2, the lower viral load may explain the lower mother-to-child transmission risk for HIV-2. In a study from Gambia [5], viral load in the absence of ART was lower in HIV-2–infected mothers than in HIV-1–infected mothers, and the analysis suggested that this difference, rather than the type of virus, accounted for the lower mother-to-child transmission rate. The lower level of HIV-2 plasma viral load, compared with that of HIV-1, is well known [1, 39–42]. The plasma viral load set point was reported as being 28 times lower in HIV-2 seroconverters than in HIV-1 seroconverters [43], and the overall proportion of patients with detectable viral load at enrollment in the French HIV-2 cohort was only 29%, with a median of 2.1 $\log_{10}$ copies/mL [44]. A lower rate of viral shedding has been reported in cervical samples from HIV-2–infected women, compared with HIV-1–infected women (16% vs 37%) [45].

Translating these data into clinical practice is a difficult challenge. Women with low CD4 cell counts or clinical symptoms require protease inhibitor–based HAART for their own health, and the child also stands to benefit to avoid the risk of HIV transmission. It must be stressed that nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors should not be used, because HIV-2 is naturally resistant [46]. However, for the large proportion of HIV-2–infected mothers who are asymptomatic, have CD4 cell counts >350 cells/mm^3, and have undetectable plasma viral loads, there is a lack of evidence on which to base recommendations for prevention of mother-to-child transmission. French guidelines recommend zidovudine monotherapy for prevention of mother-to-child transmission of HIV-2 in such circumstances. They recommend HAART in cases of primary infection during the pregnancy, regardless of immunovirological status. Concerning other components of prevention of mother-to-child transmission, particularly the use of intrapartum zidovudine, elective cesarean delivery, postexposure neonatal prophylaxis, and formula feeding, there are no solid data available concerning their application in cases of HIV-2 infection. French

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

Table 3. Comparison of Mother-to-Child Transmission among HIV-1– and HIV-2–Infected Mothers, According to Various Risk Factors

	HIV-1 infected mothers			HIV-2 infected mothers			
Factor	Total no. of children	No. of cases of transmission	Transmission percentage (95% CI)	Total no. of children	No. of cases of transmission	Transmission percentage (95% CI)	*P*
Overall (1986–2007)	10122	531	5.2 (4.8–5.7)	324	2	0.6 (0.07–2.2)	<.01
Period of delivery							
1986–1993	1943	340	17.5 (15.8–19.3)	82	1	1.3 (0.03–7.0)	<.01
1994–1996	1152	81	7.0 (5.6–8.7)	60	0	0.0 (0–6.0)	.03
1997–1999	1668	39	2.3 (1.7–3.2)	52	0	0.0 (0–6.8)	.6
2000–2004	4008	53	1.3 (1.0–1.7)	98	1	1.0 (0.03–5.5)	1.0
2005–2007	1351	18	1.3 (0.8–2.1)	37	0	0.0 (0–9.5)	1.0
Geographical origin							
Sub-Saharan Africa	5229	212	4.0 (3.5–4.6)	298	2	0.7 (0.08–2.4)	<.01
Other	4841	318	6.6 (5.9–7.3)	23	0	0.0 (0–14.8)	.4
ART received during pregnancy							
No	2173	354	16.3 (14.8–17.9)	133	1	0.7 (0.02–4.1)	<.01
Yes	7917	172	2.2 (1.9–2.5)	187	1	0.5 (0.01–2.9)	.2
Last ART received during pregnancy							
NRTI monotherapy	2097	95	4.5 (3.7–5.5)	121	0	0.0 (0–3.0)	<.01
NRTI dual therapy	1862	25	1.3 (0.9–2.0)	31	0	0.0 (0–11.2)	1.0
HAART (⩾3 drugs)	3957	51	1.3 (1.0–1.7)	35	1	2.9 (0.07–14.9)	.4
CD4 cell count near delivery, cells/mm^3							
<200	925	83	9.0 (7.2–11.0)	19	1	5.3 (0.1–26.0)	1.0
200–350	1878	88	4.7 (3.8–5.4)	34	0	0.0 (0.0–10.3)	.4
⩾350	5992	211	3.5 (3.1–4.0)	227	1	0.4 (0.01–2.4)	<.01
Mode of delivery							
Vaginal	4926	385	7.8 (7.1–8.6)	213	2	0.9 (0.1–3.3)	<.01
Emergency caesarean	1694	72	4.2 (3.3–5.3)	47	0	0.0 (0.0–7.5)	.15
Elective caesarean	3247	53	1.6 (1.2–2.1)	56	0	0.0 (0.0–6.3)	.33

NOTE. ART, antiretroviral therapy; HAART, highly active antiretroviral therapy; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor.

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

guidelines recommend zidovudine use intrapartum and as postexposure prophylaxis, according to the classic ACTG076/ANRS024 regimen [47], recommend elective caesarean delivery only in case of obstetrical indications or poor viral control, and discourage breastfeeding in all cases.

Although our study did not have sufficient power for multivariate analysis of risk factors for HIV-2 transmission, our results tend to support these recommendations. On the one hand, they contain no evidence to recommend systematic HAART, as is now recommended for HIV-1–infected women. Despite a much lower proportion receiving HAART, women infected with HIV-2 had a lower rate of transmission than did those infected with HIV-1. Moreover, nearly all HIV-2–infected mothers receiving monotherapy or dual NRTI therapy between 2005 and 2007 achieved undetectable viral loads (<100 copies/mL). On the other hand, there was nevertheless a residual risk of transmission, so the option of withholding all antiretroviral prophylaxis from women with no personal indication does not appear reasonable. With exclusion of the case of late third trimester seroconversion, no case of transmission occurred among 87 infants whose mothers were not given treatment and had CD4 cell counts >350 cells/mm^3; however, the upper limit of the 95% CI of the mother-to-child transmission rate was 4.1%. In a study in Gambia [5], cases of transmission did occur in the absence of ART, despite normal CD4 cell percentages (>25%, corresponding to CD4 cell count >350 cells/mm^3). Finally, for many HIV-2–infected women who have few other contacts with health care professionals, pregnancy is an important opportunity to obtain counseling and access to long-term care.

ANRS FRENCH PERINATAL COHORT (EPF)

The following institutions (and persons) participated in the ANRS French Perinatal Cohort (EPF) (italics represent principal investigators): Hôpital Nord, Amiens (N. Decaux, *Y. Douadi,* J. Gondry, *V. Li Thiao Te,* and *J. L. Schmit*); Hôpital d'Angers (*A. Fournié*); Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil (*C. Allisy* and *D. Brault*); Hôpital Robert Ballanger, Aulnay (*E. Questiaux, A. Zakaria,* and C. Goldenstein); Hôpital de Bastia (*O. Pincemaille*); Hôpital de la Côte Basque, Bayonne (*F. Bonnal, C. Cayla,* and X. Hernandorena); Hôpital Saint Jacques, Besançon (*J. M. Estavoyer* and *R. Maillet*); Hôpital Avicenne, Bobigny (*M. Bentata*); Hôpital Jean Verdier, Bondy (*L. Benoist, S. Bolie,* N. Bonier, *E. Lachassine,* and *A. Rodrigues*); Hôpital Pellegrin, Bordeaux (D. Douard, *D. Roux,* and V. Schaeffer); Hôpital Clémenceau, Caen (*G. Beucher, J. Brouard,* and P. Goubin); Hôpital André Rosemon, Cayenne (*N. Elenga*); Hôpital de Creil (*B. Carpentier, M. Duval-Arnould,* and *C. Kingue-Ekollo*); Hôpital Intercommunal, Créteil (*V. Garrait, S. Lemerle, C. Pichon,* C. Richier, and *C. Touboul*); Hôpital Béclère, Clamart (D. Bornarel, *V. Chambrin, L. Clech, L. Foix L'Hélias, P. Labrune,* and H. Schoen); Hôpital Louis Mourier, Colombes (*C. Crenn-Hebert, C. Floch-Tudal, F. Mazy,* E. Hery, and *C. Meier*); Hôpital d'enfants, Dijon (*S. Martha* and *I. Reynaud*); Hôpital Intercommunal, Evreux (*C. Allouche* and *K. Touré*); Hôpital Francilien Sud, Evry-Corbeil (*P. Chevojon, A. Devidas, M. Granier, C. Marchand, A. May, R. Nguyen,* and I. Turpault); Hôpital de Fontainebleau (*K. Alissa* and *C. Routier*); Hôpital Victor Fouche, Fort de France (*Y. Hatchuel* and *C. William*); Hôpital de Lagny (*A. Chalvon Demersay, E. Froguel,* B. Gourdel, and *C. Lanty*); Hôpital Les Oudairies, La Roche sur Yon (*O. Aubry, J. P. Brossier, J. L. Esnault, S. Leautez, P. Perré,* and I. Suaud); Hôpital de La Seyne sur Mer (*J. M. Chamouilli*); Hôpital André Mignot, Le Chesnay (*V. Hentgen* and *F. Messaoudi*); Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (*C. Fourcade, S. Fridman,* and *D. Peretti*); Hôpital Jeanne de Flandres, Lille (S. D'angelo, *Y. Hammou,* and *F. Mazingue*); Hôpital de Longjumeau (*P. Bailly-Salin,* I. Turpault, and *H. Seaume*); Hôpital Hôtel Dieu-Institut d'hématologie-oncologie pédiatrique, Lyon (*Y. Bertrand,* C. Brochier, *L. Cotte, K. Kebaïli,* N. Tache, *M. J. Roussouly,* and V. Thoirain); Hôpital François Quesnay, Mantes La Jolie (*A. Delanete, A. Doumet, F. Granier,* and *J. L. Salomon*); Hôpital la Conception, Marseille (*L. Cravello*); Hôpital La Timone Marseille (*I. Thuret*); Hôpital de Meaux (*L. Karaoui* and *V. Lefèvre*); Hôpital Marc Jacquet, Melun (*B. Le Lorier*); Hôpital Intercommunal, Montfermeil (*M. Dehlinger, M. Echard, C. Mullard,* and *P. Talon*); Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier (*P. Benos,* N. Guigue, and *M. Lalande*); Hôpital Intercommunal, Montreuil (*B. Heller-Roussin, C. Riehl,* and *C. Winter*); Maternité Régionale A. Pinard, Nancy (C. Hubert); Hôpital de Nantes (*C. Brunet-François, F. Mechinaud,* and *V. Reliquet*); Hôpital l'Archet-Fondation Lenval, Nice (*A. Bongain, A. Deville, E. Galiba,* and *F. Monpoux*); Hôpital Caremeau, Nîmes (*J. Dendale-Nguyen*); Hôpital Orléans (*P. Arsac* and E. Werner); Hôpital d'Orsay (*S. Chanzy, C. De Gennes,* and *V. Isart*); Hôpital Bichat, Paris (H. Bastian, *A. Bourgeois-Moine, S. Matheron,* and *R. Rajguru*); Hôpital Cochin-Port Royal, Paris (N. Boudjoudi, *G. Firtion,* M. Fouchet, I. Goupil, and *A. Pannier*); Hôpital Lariboisière, Paris (*D. Ayral, N. Ciraru-Vigneron,* and *G. Mouchnino*); Hôpital Necker, Paris (*S. Boucly, S. Blanche,* A. Maignan, *S. Parat, C. Rouzioux, J. P. Viard, A. Yamgnane,* and V. Cayol); Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris (*M. Bonmarchand, I. De Montgolfier, F. Quetin, N. Edeb, D. Lemercier, M. Harif,* S. Marcel, M. Pauchard, and *R. Tubiana*); Hôpital Robert Debré, Paris (*A. Faye,* D. Garion, S. Leveille, *M. Levine, A. Ottenwalter,* and *A. Recoules*); Hôpital Saint-Antoine, Paris (*E. Bui, B. Carbonne, M. C. Meyohas,* and J. Rodriguez); Hôpital Hôpital Saint Michel, Paris (C. Aufrant); Hôpital Tenon, Paris (*F. Hervé* and *M. G. Lebrette*); Hôpital Trousseau, Paris (*C. Dollfus, M. D. Tabone,* G. Vaudre, and *A. Wallet*); Hôpital Marechal Joffre, Perpignan (*G. Bachelard* and *M. Medus*); Hôpital Les Abymes, Pointe-à-Pitre (*H. Bataille*); Hôpital René Dubos, Pontoise (*A.*

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

Coursol); Hôpital Américain, Reims (*M. Munzer*); Hôpital Charles Nicolle, Rouen (*V. Brossard*); Hôpital de Saint-Denis (*M. C. Allemon, P. Bolot, D. Ekoukou,* N. Ghibaudo, S. Gyardeau, and *M.A. Khuong*); Hôpital Nord, Saint Etienne (*K. Billiemaz*); Hôpital de Saint Martin (*F. Bissuel* and V. Walter); Hôpital de Haute Pierre-Hôpital Civil, Strasbourg (*M. Cheneau, N. Entz-Werle, J. Favreau,* and *M. Partisani*); Hôpital Chalucet, Toulon (*G. Hittinger*); Hôpital Paule de Viguier, Toulouse (M. Antras, E. Armand, *A. Berrebi,* and *J. Tricoire*); Hôpital Bretonneau, Tours (*J. M. Besnier* and *P. Nau*); Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy (*L. Neimann*); and Hôpital de Villeneuve Saint Georges (*A. Chacé, F. Guillot,* and *I. Matheron*).

Acknowledgments

We thank all the mothers and children who agreed to participate in this study. We thank Linda Assoul, Valérie Benhammou, Naïma Bouallag, Leila Boufassa, Nelly Briand, Nacima Chernai, Paulette Huynh, Nadia Kessaci, Corinne Laurent, Jérôme Le Chenadec, Jacques Ngondi, Marlène Peres, Elisa Ramos, Jean-Paul Teglas, and Thierry Wack.

Financial support. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales (ANRS), Paris, France.

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. Matheron S, Pueyo S, Damond F, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. AIDS **2003**; 17:2593–601.
2. Cazein F, Lot F, Pillonel J, et al. HIV and AIDS surveillance in France, 2006. Bull Epidemiol Hebd **2007**; 46–47:386–93.
3. Marlink R, Kanki P, Thior I, et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. Science **1994**; 265:1587–90.
4. De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E, et al. Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. JAMA **1993**; 270: 2083–6.
5. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School Working Group on Mother-Child Transmission of HIV. AIDS **2000**; 14:441–8.
6. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. JAMA **1994**; 272:462–6.
7. EPF. Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Pediatr Infect Dis J **1994**; 13:502–6.
8. Andreasson PA, Dias F, Naucler A, Andersson S, Biberfeld G. A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau. AIDS **1993**; 7:989–93.
9. Matheron S, Courpotin C, Simon F, et al. Vertical transmission of HIV-2. Lancet **1990**; 335:1103–4.
10. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA **2000**; 283:1175–82.
11. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. Lancet **1991**; 337: 253–60.
12. Lepage P, Van de Perre P, Msellati P, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and its determinants: a cohort study in Kigali, Rwanda. Am J Epidemiol **1993**; 137:589–99.
13. Lallemant M, Le Coeur S, Samba L, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 in Congo, central Africa. Congolese Research Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. AIDS **1994**; 8:1451–6.
14. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS **2008**; 22:289–99.
15. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr **2002**; 29:484–94.
16. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA **2001**; 285:2083–93.
17. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis **2005**; 40:458–65.
18. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. AIDS **2008**; 22:973–81.
19. Newell ML, Huang S, Fiore S, et al. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. BMC Infect Dis **2007**; 7:60.
20. Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. HIV Med **2010**; 11:368–78.
21. Von Linstow ML, Rosenfeldt V, Lebech AM, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Denmark, 1994–2008. HIV Med **2010**; 11:448–56.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep **2006**; 55:592–7.
23. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion, **2008**.
24. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep **1992**; 41: 1–19.
25. Damond F, Collin G, Descamps D, et al. Improved sensitivity of human immunodeficiency virus type 2 subtype B plasma viral load assay. J Clin Microbiol **2005**; 43:4234–6.
26. Damond F, Benard A, Ruelle J, et al. Quality control assessment of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) viral load quantification assays: results from an international collaboration on HIV-2 infection in 2006. J Clin Microbiol **2008**; 46:2088–91.
27. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, et al. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. J Clin Microbiol **2004**; 42:4147–53.
28. Damond F, Loussert-Ajaka I, Apetrei C, et al. Highly sensitive method for amplification of human immunodeficiency virus type 2 DNA. J Clin Microbiol **1998**; 36:809–11.
29. Barin F, Cazein F, Lot F, et al. Prevalence of HIV-2 and HIV-1 group O infections among new HIV diagnoses in France: 2003–2006. AIDS **2007**; 21:2351–3.
30. Faye A, Burgard M, Crosnier H, Retbi JM, Blanche S. Human immunodeficiency virus type 2 infection in children. J Pediatr **1997**; 130: 994–7.
31. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, et al. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. J Infect Dis **1997**; 175:172–5.
32. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clin-

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

ical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med **1996**; 335: 1621–9.
33. Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med **2004**; 351:217–28.
34. Cao Y, Krogstad P, Korber BT, et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. Nat Med **1997**; 3:549–52.
35. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: effect of maternal zidovudine treatment on viral load. JAMA **1996**; 275:599–605.
36. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med **1999**; 341:394–402.
37. European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. AIDS **1999**; 13:1377–85.
38. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med **1999**; 341:385–93.
39. Simon F, Matheron S, Tamalet C, et al. Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. AIDS **1993**; 7:1411–7.
40. Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, et al. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. J Infect Dis **1999**; 180:1116–21.
41. Ariyoshi K, Jaffar S, Alabi AS, et al. Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. AIDS **2000**; 14:339–44.
42. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. AIDS **2008**; 22:457–68.
43. Andersson S, Norrgren H, da Silva Z, et al. Plasma viral load in HIV-1 and HIV-2 singly and dually infected individuals in Guinea-Bissau, West Africa: significantly lower plasma virus set point in HIV-2 infection than in HIV-1 infection. Arch Intern Med **2000**; 160:3286–93.
44. Matheron S. Editorial comment: HIV-2 infection: a call for controlled trials. AIDS **2008**; 22:2073–4.
45. Sankale JL, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ. Genetic characterization of viral quasispecies in blood and cervical secretions of HIV-1- and HIV-2-infected women. AIDS Res Hum Retroviruses **1998**; 14:1473–81.
46. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother **2008**; 52:1545–8.
47. Cooper DA. HIV therapy advances: early antiretroviral therapy. AIDS **1994**; 8(Suppl 3):S9–14.

Downloaded from cid.oxfordjournals.org at INSERM on August 26, 2011

6- Réalisation d'une amniocentèse chez les femmes infectées par le VIH

Ce travail a fait l'objet d'un article (fin du chapitre) :

Mandelbrot L.**, Jasseron C.,** Ekoukou D., Batallan A., Bongain A., Pannier E., Blanche S., Tubiana R., Rouzioux C., Warszawski J**. 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;200:160.e1-160.e9.

Résumé de l'article

Contexte

La diminution spectaculaire du risque de transmission mère-enfant du VIH dans les pays industrialisés à l'ère des multithérapies, l'augmentation de l'âge maternel chez les femmes enceintes séropositives (cf chapitre 1- Introduction et objectif et chapitre 2.3- Description de la population étudiée) et le souhait de mener une grossesse avec les mêmes exigences de sécurité pour la santé de l'enfant en dehors du risque de transmission sont à l'origine d'une demande croissante de dépistage prénatal, en particulier de trisomie 21.

En France, depuis 1997, le dépistage prénatal de la trisomie 21 doit être proposé systématiquement à toutes femmes enceintes et repose sur le dosage d'au moins deux marqueurs sériques maternels réalisé entre la 15ème et la 18ème semaine d'aménorrhée (163). Lorsque le risque estimé de trisomie fœtale est au-delà du seuil de risque fixé à 1/250 au moment du dépistage, une amniocentèse pour caryotype fœtal est proposée à la femme. Elle consiste à prélever le liquide amniotique afin d'établir le caryotype du fœtus. Elle est également proposée aux femmes âgées de 38 ans et plus ou en cas d'anomalies échographiques. Les pratiques de dépistage se sont cependant diversifiées au-delà du cadre défini par la réglementation avec l'utilisation de la mesure échographique de la clarté nucale au 1er trimestre[1]. Le taux d'amniocentèse était de 11% en 2003 en population générale (164).

L'amniocentèse comporte des risques connus de rupture des membranes, chorio-amnionite et autres hémorragies maternelles ou fœtales, susceptibles de provoquer fausse couche ou mort in utéro du fœtus (165 , 166) (entre 0,5 et 1% en population générale) (163). Mais à ces risques s'ajoute dans le cas des femmes séropositives, la crainte d'une augmentation du risque de transmission virale due à la nature du geste invasif qui peut provoquer une contamination du liquide amniotique par le sang maternel, un passage transplacentaire du virus ou une lésion sur la peau du fœtus ou sur le cordon ombilical.

---

[1] Depuis 2007, la HAS recommande de proposer aux femmes enceintes durant le 1er trimestre de grossesse un dépistage associant deux examens : une mesure de la clarté nucale au cours de l'échographie du troisième mois et un prélèvement sanguin afin de doser les marqueurs sériques maternels (164). Un âge supérieur à 38 ans ne constitue plus une indication suffisante pour le recours à l'amniocentèse alors que la sécurité sociale rembourse encore cet examen pour cette unique indication.

Dans une étude menée en 1996 à partir des données d'EPF (39), le risque de TME était plus élevé chez les femmes recevant des procédures invasives. Jusque dans le milieu des années 2000, les cliniciens ont ainsi évité de réaliser des amniocentèses chez les femmes séropositives, et les études épidémiologiques sur ce sujet restent limitées, particulièrement à l'ère des cART.

Les recommandations concernant la réalisation d'une amniocentèse chez les femmes séropositives n'étaient pas clairement établies en 2004 : *«les indications éventuelles d'une amniocentèse et d'autres gestes invasifs, tels que le cerclage du col, doivent être soigneusement pesées au vu de leur risque potentiel, et discutées avec la femme. Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'en évaluer l'efficacité, il paraît raisonnable que leur réalisation soit précédée par une prophylaxie antirétrovirale, qui sera débutée au minimum 15 jours avant le geste, ce qui revient en pratique à débuter le traitement préventif plus tôt que prévu ». (167)*

Notre objectif ici était de décrire les conditions de réalisation des amniocentèses sur l'ensemble de la période 1986 à 2006 et de réévaluer le risque de transmission mère-enfant du VIH-1 en cas d'amniocentèse sous multithérapie.

Matériel et méthodes

Au total, 10744 grossesses uniques de mères infectées par le VIH-1 ayant accouché entre 1986 et 2006 dans les maternités EPF étaient éligibles.

Les données de réalisation d'amniocentèse ont été collectées prospectivement en routine jusqu'en 2001, puis à nouveau à partir de 2005 dans le volet détaillé CO1 d'EPF. En revanche, pour la période 2001-2004, les questionnaires simplifiés pour limiter la surcharge de travail des investigateurs, n'avaient pas recueilli d'informations sur l'amniocentèse. Pour récupérer rétrospectivement cette information manquante, nous avons envoyé en 2006 un questionnaire spécifique auprès d'un échantillon de 13 maternités possédant un centre de diagnostic prénatal (couvrant 1350 des 2792 grossesses incluses dans cette période).

Au total, les données sur la réalisation ou non d'une amniocentèse ont pu être analysées auprès de 9302 grossesses.

Résultats

Fréquence, évolution et indications des amniocentèses

Une amniocentèse a été réalisée chez 1,8% (166/9302) des grossesses. Cette proportion a augmenté de 1,0% (57/5835) avant 2001 (0,8% avant 1994) à 4,7% (60/1277) en 2005-2006 (p<0,01).

L'indication d'amniocentèse a été recueillie pour 117 cas, la principale indication étant la réalisation d'un caryotype fœtal (110/117, 94%). Ce caryotype était motivé par des résultats anormaux de marqueurs sériques sanguins (n=61), une anomalie échographique (n=34), l'âge maternel (n=15), et un antécédent d'anomalies chromosomiques (n=3).

Facteurs associés à la réalisation d'une amniocentèse

L'amniocentèse a été réalisée à 20 semaines d'aménorrhée en médiane (min-max : 12 et 35 SA). Cette procédure a été réalisée au 3ème trimestre de grossesse dans 32 cas. Dans 82,9% des cas l'amniocentèse était non-transplacentaire.

Au moment de l'amniocentèse, la majorité des femmes (78,9%) recevait un traitement antirétroviral (dont 72% une cART), et 10% ont initié un ARV plus tard.

La réalisation d'une amniocentèse étaient associée significativement à une plus grande fréquence (89,7% vs 75,3%, p<0,01) et précocité de traitement antirétroviral pendant la grossesse (% de femmes traitées avant la grossesse : 45,7% vs 31,3%, p<0,01), plus souvent par cART (58,4% vs 33,2%, p<0,01), ainsi qu'à une charge virale plus basse en fin de grossesse (CV <400cp/ml : 74,3% vs 63,2%, p=0,04) (Tableau 1 de l'article). La proportion de césarienne programmée et d'accouchement prématuré était plus élevée chez les femmes ayant eu une amniocentèse par rapport aux autres (respectivement 39,0% vs 29,0%, p=0,04 et 21,3% vs 12,3%, p<0,01).

Parmi les grossesses avec amniocentèse, on observe 5 (3%) interruptions médicales de grossesse pour anomalies fœtales dont 4 à cause de malformations sévères et une anomalie chromosomique (trisomie 13). La proportion d'interruption médicale de grossesse était plus élevée en cas d'amniocentèse (3,1% vs 0,1%), mais la mortalité néonatale était similaire (0,9% vs 1,2%) (Tableau 1 de l'article).

Relation entre taux de transmission mère-enfant du VIH et amniocentèse

Sans atteindre la signification statistique, le taux de transmission tendait à être plus élevé chez les femmes ayant eu une amniocentèse, comparées aux autres, en l'absence de traitement antirétroviral (25,0% [3/12], versus 16,2% [343/2113]; p=0,41), ou en cas de mono ou bithérapie de nucléosidiques (6,1% [3/49] vs 3,3% [117/3556] ; p=0,22) (Tableau 2 de l'article).

En revanche, chez les femmes ayant reçu un cART pendant la grossesse, les taux étaient similaires et faibles avec ou sans amniocentèse : 0,0% (0/81 ; IC95%: 0,0%-4,4%) vs 1,2% (30/2528 ; IC95% : 0,8%-1,7%) ; p=1,0 (Tableau 2 de l'article). Aucun cas de transmission n'a été rapporté chez les femmes traitées par cART qui ont eu une amniocentèse. Dans la plupart des cas (94.9%), le traitement par cART avait été initié avant l'amniocentèse.

Chez les femmes n'ayant pas reçu de cART pendant la grossesse[1], la relation entre TME et amniocentèse a été étudiée par une régression logistique ajustée sur la parité, le type de traitement, le niveau de CD4, le mode d'accouchement et le terme gestationnel, conduisant à un Odds ratio de transmission lié à l'amniocentèse ajusté de 2,6 (IC 95% : 0,7-8,7 ; p=0,14) (Tableau 3 de l'article).

Sur les 3 cas de transmission observés chez les femmes ayant eu une amniocentèse, 2 avaient une PCR ADN VIH positive à la naissance indiquant une transmission in utero et un avait une culture virale négative à la naissance, suggérant une transmission intra-partum.

Discussion

La proportion d'amniocentèse chez les femmes infectées par le VIH a augmenté en France (4,7% en 2005-2007) mais reste très inférieure à ce qui est rapporté en population générale (11,1% en 2003) (164) (9% en 2010) (125) [2].

Notre étude est la plus large conduite sur ce sujet. Chez les femmes non traitées par cART, une amniocentèse est associée à un taux de transmission 1,5 à 2 fois plus élevé avec un Odds

[1] N'ayant pas reçu de cART : non traitée, traitée pas monothérapie ou bithérapie de nucléosidiques.
[2] La prévalence de trisomie 21 chez les enfants nés vivants dans EPF (0,13% ; 14/10678) est proche de celle de la population générale estimée par les registres de malformations congénitales (168).

ratio ajusté de 2,6 (IC 95% : 0,7-8,7 ; p=0,14) mais cette association n'est pas significative, peut-être en raison du faible nombre d'amniocentèses réalisées dans ce contexte, qui limite la

puissance des analyses. Il est peu probable de disposer un jour de la puissance nécessaire pour démontrer cette association car il est maintenant exceptionnel qu'une amniocentèse ne soit pas accompagnée par une prescription de multithérapie.

Notre étude apporte en revanche des résultats rassurants pour les pratiques actuelles, en rapportant des taux de transmission aussi faibles chez les femmes qui ont eu une amniocentèse que chez les autres lorsqu'un cART a été administré pendant la grossesse. Chez elles, aucun cas de transmission n'a été observé chez les 81 femmes ayant eu une amniocentèse, avec cependant une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 4,4%. Il faut souligner que trois autres études vont dans le même sens totalisant 69 femmes traitées par cART dont aucune transmission rapportée (169 , 170 , 171) .

Les recommandations françaises suggèrent d'initier le traitement par cART 15 jours avant l'amniocentèse pour obtenir une charge virale plasmatique indétectable au moment du geste. Notre étude n'est pas assez puissante pour prouver que c'est nécessaire. Mais la charge virale étant fortement corrélée au risque de TME, il semble justifié de reporter l'amniocentèse jusqu'à ce que la charge virale soit bien contrôlée sous antirétroviraux efficaces. Ceci incite à proposer un dépistage prénatal et un diagnostic génétique le plus tôt possible.

Nos résultats ont plusieurs implications importantes pour la prise en charge obstétricale. Le dépistage du VIH devrait être proposé à toutes les femmes avant de pratiquer un geste prénatal invasif. De plus, les femmes séropositives pour le VIH doivent pouvoir bénéficier des mêmes opportunités de dépistage d'anomalies fœtales que les autres.

Cette étude a contribué à faire évoluer les recommandations françaises pour la PTME dès 2008. En 2010, le rapport d'experts note ainsi que *« les indications éventuelles d'une amniocentèse doivent être discutées avec la femme ou le couple au vu du risque potentiel. Des données récentes suggèrent que le risque de TME lors d'une amniocentèse est faible lorsque la femme est traitée par antirétroviraux. En pratique, le dépistage de la trisomie 21 doit être discuté comme chez toute femme enceinte, en privilégiant les modalités non invasives (mesure de la clarté nucale à 12 semaines d'aménorrhée, marqueurs sériques maternels). En cas d'amniocentèse, le traitement antirétroviral doit être débuté au moins 15 jours avant le geste*. » (68).

Mandelbrot L., **Jasseron C**., Ekoukou D., Batallan A., Bongain A., Pannier E., Blanche S., Tubiana R., Rouzioux C., Warszawski J. **Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales French Perinatal Cohort**.
Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb;200(2):160 e1-9.

OBSTETRICS

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

Laurent Mandelbrot, MD; Carine Jasseron, MS; Dieudonné Ekoukou, MD; Agnès Batallan, MD; André Bongain, MD; Emmanuelle Pannier, MD; Stéphane Blanche, MD; Roland Tubiana, MD; Christine Rouzioux, MD, PharmD, PhD; Josiane Warszawski, MD, PhD; for the ANRS French Perinatal Cohort (EPF)

OBJECTIVE: The objective of the study was to investigate whether performing an amniocentesis increased mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV)-1 (MTCT).

STUDY DESIGN: We studied HIV -1 infected mothers and their children enrolled in the multicenter French Perinatal HIV Cohort from 1985 to 2006.

RESULTS: One hundred sixty-six amniocenteses were performed among 9302 singleton pregnancies, the proportion increasing from 1.0% before 2001 to 4.7% in 2005-2006. Use of highly active antiretroviral therapy (HAART) was more frequent in the amniocentesis group (58.4% vs 33.2%). MTCT tended to be higher in the amniocentesis group, among mothers who received no antiretroviral agents (25.0%; 3/12 vs 16.2%; 343/2113; $P = .41$) as well as among mothers receiving zidovudine monotherapy or a double-nucleoside reverse transcriptase inhibitor combination (6.1%; 3/49 vs 3.3%; 117/3556; $P = .22$), but the difference was not significant. Among 81 mothers receiving HAART, there was no case of MTCT.

CONCLUSION: Our results suggest that amniocentesis is not a major risk factor for mother-to-child transmission in mothers treated with effective antiretroviral therapy.

Key words: amniocentesis, antiretroviral therapy, human immunodeficiency virus, mother-to-child transmission, pregnancy, prenatal diagnosis

Cite this article as: Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, 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;200:160.e1-160.e9.

In the last decade, the use of antiretroviral therapy has allowed for a spectacular improvement in the health of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients and a decrease in the mother-to-child HIV-1 transmission (MTCT)rate from around 20% to 1-2%.[1-3] One consequence is an increasing demand for prenatal screening for trisomy 21. Some authors[4,5] have suggested that HIV-positive women should not be restricted in accessing prenatal diagnosis including genetic amniocentesis.

The potential risk of viral transmission because of invasive sampling is a major issue for the management of prenatal diagnosis in pregnant women infected with HIV-1. Amniocentesis and other needling procedures carry known risks, such as membrane rupture, chorioamnionitis, and fetal/maternal hemorrhage.[6,7] These can result in abortion or fetal demise, or if the pregnancy continues, they could lead to MTCT or transmission of other viruses.[8] Furthermore, there exists a possibility of fetal exposure to maternal virus via the placenta as well as via intraamniotic bleeding or in case of lesions to the fetal skin or umbilical cord.

There are few epidemiologic data on this issue, largely because for many years clinicians avoided performing amniocenteses in HIV-infected patients.[9] Be-

From Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service de Gynecologie-Obstetrique, Hôpital Louis Mourier, Colombes, and Université Paris 7-Diderot, Paris (Dr Mandelbrot); Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale (Inserm) U822 IFR69, Le Kremlin Bicetre (Drs Mandelbrot and Warszawski and Ms Jasseron), the Departement d'Epidemiologie et Santé Publique, AP-HP Hôpital Bicêtre (Ms Jasseron and Dr Warszawski), and Université Paris-Sud (Dr Warszawski), Le Kremlin-Bicêtre; Institut National d'Etudes Demographiques (Ms Jasseron and Dr Warszawski); Service de Gynecologie-Obstetrique, AP-HP Hôpital Bichat (Dr Batallan); Service de Gynecologie-Obstetrique, AP-HP Hôpital Cochin (Dr Pannier); Unité d'Immunologie Hématologie (Dr Blanche) and Laboratoire de Virologie (Dr Rouzioux), AP-HP Hôpital Necker Enfants-Malades; Université Paris 5- René Descartes, Equipe d'Accueil (EA), (Drs Blanche and Rouzioux); and AP-HP Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière (Dr Tubiana), Paris; Service de Gynecologie-Obstetrique, Hôpital Delafontaine, St Denis (Dr Ekoukou); and Service de Gynecologie-Obstetrique, Hôpital L'Archet 2, Nice (Dr Bongain), France.

Presented at the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, Feb. 3-6, 2008.

Received May 9, 2008; revised June 21, 2008; accepted Aug. 20, 2008.

Reprints not available from the authors.

This study was supported in part by the French National Agency for AIDS and Viral Hepatitis Research (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales).

0002-9378/$36.00 • © 2009 Mosby, Inc. All rights reserved. • doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.049

cause various data showed that there was no place for prenatal diagnosis of in utero HIV infection,[10] the indications for invasive sampling were the same as in HIV-negative pregnancies. In a study performed more than a decade ago,[9] we observed that the MTCT rate was significantly higher after pregnancies in which various procedures were performed, including invasive sampling; however, the number of amniocenteses was small.

The purpose of our study was to determine whether performing an amniocentesis was a risk factor for MTCT, with regard to the use of antiretroviral therapy.

MATERIALS AND METHODS

The French Perinatal HIV Cohort (Enquete Perinatale Française [EPF])

The French Perinatal HIV Cohort has prospectively collected data on HIV-infected pregnant women and their children in more than 90 centers throughout France since 1985. Informed consent was obtained from all mothers, during the pregnancy or at delivery. Each of the successive versions of the cohort study were approved, according to French laws, by the Cochin Hospital Institutional Review Board and the French computer database watchdog commission (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Children were followed up according to recommended standards of care, including clinical and biologic evaluations at birth and at 1, 3, 6, 12, and 18-24 months, as previously reported.[11] The cohort did not make specific requirements for HIV treatment or obstetrical care, but investigators were encouraged to follow the French national guidelines.

Since 1985, these recommendations changed fundamentally in 3 periods. Until 1994, antiretroviral therapy was not routinely available. From 1994 to 1997, the standard of care was prophylaxis with zidovudine monotherapy.[12] Since 1997, the standard of care is combination therapy.[13] Elective cesarean section was not recommended until 1997, recommended systematically from 1998 to 2002, and recommended for women with detectable plasma viral load since 2002.[13,14] Prophylaxis with zidovudine during labor/delivery and in the neonate have been maintained since 1994. During all periods, refraining from breast-feeding was recommended.

Study population

All singleton pregnancies of women infected by HIV-1 (excluding dual HIV-1 and HIV-2 infections) enrolled in the French Perinatal HIV Cohort (EPF) between 1985 and 2006 were eligible for this analysis (n = 10,744).

Data on in utero sampling procedures was collected within the cohort until 2001, as previously reported.[9] The case report form was simplified in 2001, and these data were no longer recorded prospectively in the cohort. The information was again recorded prospectively since 2005. For the period 2002-2004, data on whether an amniocentesis or other invasive procedure was performed were collected retrospectively by means of a specific questionnaire, among a subsample of 13 maternities with a prenatal diagnosis center (representing 1350 pregnancies of the 2792 eligible pregnancies enrolled in EPF during this period). Data were monitored to check for lack of selection bias. Overall, data on amniocentesis were available for 9302 pregnancies.

Determination of infant HIV status

An infant was considered as infected if HIV-1 was detected by viral tests on 2 separate samples (HIV-1-polymerase chain reaction (PCR) deoxyribonucleic acid (DNA) or HIV ribonucleic acid (RNA) or peripheral blood mononuclear cell viral culture or p24 antigenemia) or if anti-HIV-1 antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and Western blot persisted after 18 months of age, as previously described.[11] An infant was considered as noninfected if viral tests were negative on 2 separate samples, of which at least 1 taken after the neonate was off prophylactic treatment or if serological testing was negative after 18 months.

For 14% of children in the cohort, HIV status was not available because of termination of pregnancy or premature deaths (4.2% among mothers who had amniocentesis and 1.4% in those who did not) or loss to follow-up or incomplete virological data (10.2% and 8.2%, respectively). The proportion of infants with unavailable HIV status was higher in the recent years (23% for 2005-2006, vs 5.9% before 2005) because of a higher proportion with indeterminate status because of delays in collection of case report forms and data management.

Variables studied

Demographics, obstetrical management, HIV care such as antiretroviral therapies during pregnancy, mode of delivery, and postnatal prophylaxis were recorded prospectively during the pregnancy or at the latest at delivery. The type of antiretroviral therapy (ART) was classified as monotherapy with a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), dual-NRTI therapy, or highly active antiretroviral therapy (HAART; combinations of 3 or more drugs). Maternal plasma HIV-1 RNA viral load and CD4 cell counts were recorded nearest to the time of delivery. Furthermore, for all of the patients who had an amniocentesis, a specific questionnaire was given to the center, to record data on the procedure (ie, gestational age, indication, whether the route was transplacental, ART, CD4, and viral load at the time of sampling).

Statistical analysis

We first estimated and tested the changes in maternal age and the incidence of amniocentesis over the 1985-2006 study period, using the χ^2 test for trends. Second, we compared demographic characteristics, obstetrical and HIV care management, and outcomes between pregnancies with and without amniocenteses, overall and according to 3 different periods of antiretroviral management: before 1994, between 1994 and 1996, and from 1997 to 2006. We then studied the association between amniocentesis and mother-to-child transmission for all cases in which the child's HIV status was available according to the type of ART last prescribed in the pregnancy to identify a potential interaction between type of ART and amniocentesis.

Percentages were estimated with exact 95% confidence intervals and medians

with interquartile range. We used the χ^2 test or 2-sided Fisher's exact test to compare percentages, and Student *t* or Wilcoxon test to compare means of continuous variables. A logistic regression adjusted for factors found to be associated with both transmission and amniocentesis (ie, last ART during pregnancy, CD4 count, gestational age at delivery, and mode of delivery) was performed to study their independent association. Viral load was not included in the model because it was not available before 1996. Parity was added to the model to control for the fact that some women were enrolled in the cohort during 2 or more pregnancies. $P < .05$ was used for statistical significance. We did not include patients treated by HAART in the model because no transmission occurred in that group for mothers who had an amniocentesis.

Statistical analyses were performed using the SAS software (version 9.1; SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

An amniocentesis was performed in 1.8% (166/9302) of pregnancies overall. The proportion of amniocenteses increased over time, from 0.8% (16/1984) in the period before 94 to 4.7% (60/1277) in 2005-2006 ($P < .001$). Among the 13 centers that participated for the entire 22 year period, this proportion increased from 1.8% (16/893) to 4.5% (35/780). The indications for amniocentesis were obtained in 117 cases. The primary indication was fetal karyotyping in 110 cases and various other indications in 7 cases. The reasons for performing karyotypes were maternal serum markers (n = 61), maternal age (n = 15), a history of chromosome abnormalities (n = 3), and work-up for ultrasound anomalies (n = 34).

The median gestational age at the time of amniocentesis was 20 weeks (range, 12.3-35 weeks). There were 32 third-trimester procedures. The needle insertion was available for 82 patients; it was transplacental in 14 patients (17.1%) and nontransplacental in 68 patients (82.9%).

At the time of the amniocentesis, 131 of mothers (78.9%) were receiving therapy, among them 94 (71.8%) were receiving HAART. For the other 35 mothers (21.1%) who were not receiving therapy at the time of amniocentesis, 17 started ART later in the pregnancy and 18 remained without treatment. When using data available at the time of amniocentesis instead of at delivery, the characteristics were not changed, compared with those in Table 1. At the time of amniocentesis, there were similar CD4 counts (8.4% < 200/mm^3), HIV-1 plasma RNA (73% < 400 copies/mL, 21% between 400 and 10000, 6% > 10,000).

Women who had an amniocentesis, in the treatment period 1985-2006 (Table 1), more often received ART than the women who did not have an amniocentesis (89.7% vs 75.3%), more frequently with combination antiretroviral therapy (HAART) (58.4% vs 33.2%, respectively, $P < .001$), and were treated earlier (45.7% vs 31.3% before pregnancy, and 8.0% vs 6.2% beginning in the first trimester; $P < .001$).

The outcome following the 166 amniocenteses was live birth in 157 cases (94.6%), in utero demise in 1 case (0.6%), neonatal death in 3 case (1.8%), and termination of pregnancy for fetal anomalies in 5 cases (3.0%), including 4 because of severe malformations and 1 for a chromosome anomaly, trisomy 13. In comparison with pregnancies without amniocenteses (Table 1), the proportion of medical terminations was higher (3.1% vs 0.1%), but the proportion of perinatal deaths was similar: 0.9% (1 in utero, 1 neonatal death from sepsis, and 2 after 30 days) vs 1.2%.

Relation between MTCT and amniocentesis (Table 2)

A trend toward a higher MTCT rate was observed in mothers who had an amniocentesis vs others in the absence of any antiretroviral therapy: 25.0% (3/12; 95% confidence interval [CI], 5.5-57.2) vs 16.2% (343/2113; 95% CI, 14.6-17.9), but the difference was not statistically significant ($P = .41$; Table 2). All 3 of the infected children were born after amniocenteses in the third trimester.

A nonsignificant trend was also observed in mothers receiving zidovudine monotherapy or a double-NRTI combination: 6.1% (3/49; 95% CI, 1.3-16.9) vs 3.3% (117/3556; 95% CI, 2.7-3.9; $P = .22$). For mothers who received HAART, there was no difference in MTCT rates: 0.0% (0/81; 95% CI, 0.0-4.4%) vs 1.2% (30/2528; 95% CI, 0.8-1.7%; $P = 1.0$). In most cases, HAART was started before the amniocentesis was performed (93.8%; 76/81).

The proportion of undetectable viral load (< 400 copies/mL) was 83.3% (53/60) at delivery. Among the 5730 women who were not treated with HAART, amniocentesis was not associated with transmission (crude odds ratio, 1.2; 95% CI, 0.5-2.9; $P = .62$; Table 3). After adjustment for antiretroviral therapy, CD4 lymphocyte count, mode of delivery, gestational age at delivery, and parity, the odds ratio was above 1, without reaching statistical significance (odds ratio, 2.6; 95% CI, 0.8-8.5; $P = .14$).

The timing of MTCT following amniocenteses was available in 3 cases, when excluding the 3 third-trimester procedures (which were performed in the 1980s). One of the infected children had a negative virus culture at birth, suggesting intrapartum transmission, and the other 2 have positive HIV DNA PCR at birth, indicating in utero transmission.

COMMENT

This study, spanning a 20 year period in 1 of the largest perinatal HIV cohort studies internationally, fails to demonstrate that performing an amniocentesis significantly increases the risk of mother-to-child HIV transmission. However, the number of cases is insufficient to rule out a risk equivalent to that of a needle-stick injury.[15] A trend toward higher transmission rates was observed in the absence of antiretroviral therapy, with zidovudine alone, and with the zidovudine-lamivudine combination. However, this trend did not reach statistical significance, possibly because of the small number of amniocenteses performed in HIV-infected women before the onset of HAART.

TABLE 1
Comparison of maternal characteristics according to whether an amniocentesis was performed (EPF 1985-2006)

	No amniocentesis (n = 9136)		Amniocentesis (n = 166)		
	n	%	n	%	*P* value
Year of delivery					$< 10^{-3}$
1985-1993	1968	21.5	16	9.6	
1994-1996	1219	13.3	8	4.8	
1997-2001	3413	37.4	51	30.7	
2002-2004	1319	14.4	31	18.7	
2005-2006	1217	13.3	60	36.1	
Maternal age, y					
≤ 24	1536	16.9	9	5.7	$< 10^{-3}$
25-34	5701	62.8	55	34.6	
≥ 35	1843	20.3	95	59.8	
Clinical CDC stage					
N or A	4932	88.1	60	87.0	.80
B	437	7.8	6	8.7	
C	232	4.1	3	4.3	
CD4 cell count/mm3[a]					
≥ 200	6715	89.2	117	92.9	.19
< 200	811	10.8	9	7.1	
HIV-1 RNA, copies/mL[a]					
< 400	3435	63.2	84	74.3	.04
400-10,000	1470	27.0	19	16.8	
> 10,000	534	9.8	10	8.9	
ART in pregnancy[a]					
None	2240	24.7	18	10.8	$< 10^{-3}$
Zidovudine monotherapy	2018	22.3	21	12.6	
Double NRTI	1791	19.8	30	18.1	
HAART (≥ 3 drugs)	3012	33.2	97	58.4	
Gestational age at starting ART					
Treated before starting pregnancy	2112	31.3	63	45.7	$< 10^{-3}$
First trimester (4-13 wks)	416	6.2	11	8.0	
Second trimester (14-27 wks)	2335	34.6	54	39.1	
Third trimester (≥ 28 wks)	1890	28.0	10	7.2	
Gestational age at delivery, wks					
≤ 32	295	3.3	14	8.8	$< 10^{-3}$
33-36	817	9.0	20	12.5	
≥ 37	7947	87.7	126	78.7	
Mode of delivery					
Vaginal	4718	52.1	69	43.4	.04
Cesarean emergent	1634	18.0	28	17.6	
Cesarean planned	2712	29.9	62	39.0	

Mandelbrot. Amniocentesis and mother-to-child HIV transmission. Am J Obstet Gynecol 2009.

(continued)

TABLE 1
Comparison of maternal characteristics according to whether an amniocentesis was performed (EPF 1985-2006)
(continued)

	No amniocentesis (n = 9136)		Amniocentesis (n = 166)		
	n	%	n	%	*P* value
Premature rupture of membranes[a]					
No	4579	78.5	94	85.5	.21
Yes	1245	21.5	16	14.5	
Perinatal mortality[b]					
Termination of pregnancy (TOP)	11	0.1	5	3.1	
In utero demise (IUD)	70	0.8	1	0.6	
Neonatal death < 30 d	35	0.4	1	0.6	
Determination of HIV status of the child					
Available	8261	90.4	142	85.5	
Indeterminate: death or TOP or IUD	129	1.4	7	4.2	
Loss to follow-up or status not yet determined	746	8.2	17	10.2	

The total for each variable is not always equal to the total because of missing data, in particular because some variables were not collected during all of the study periods.
[a] Value nearest to the time of delivery; [b] In pregnancies of 28 weeks' gestational age or more.

Mandelbrot. Amniocentesis and mother-to-child HIV transmission. Am J Obstet Gynecol 2009.

This finding is consistent with the trend that we previously reported in the French cohort, before antiretroviral therapies became available.[9] In the ACTG 076/ANRS 024 clinical trial of zidovudine prophylaxis, pregnancies with amniocentesis had a transmission rate of 5 of 9 without therapy and 0 of 5 with zidovudine.[16] In a Brazilian study,[17] third-trimester amniocentesis was associated (odds ratio, 4.1; 95% CI, 1.2-13.5) with an increased risk of vertical transmission of HIV-1 after adjustment was made for other risk factors. Interestingly, 3 of the 6 cases of transmission in our amniocentesis group occurred fol-

TABLE 2
Mother-to-child transmission rate according to amniocentesis, stratified on the type of last antiretroviral therapy during pregnancy (EPF 1985-2006)

	n[a]	n	MTCT rate %	Crude OR (95% CI)	*P* value
All					
Amniocentesis	142	6	4.2	0.7 (0.3-1.6)	.38
No amniocentesis	8197	490	6.0	1	
No therapy during pregnancy					
Amniocentesis	12	3	25.0	1.7 (0.5-6.4)	.41
No amniocentesis	2113	343	16.2	1	
Monotherapy or 2 NRTI					
Amniocentesis	49	3	6.1	1.9 (0.6-6.5)	.22
No amniocentesis	3556	117	3.3	1	
HAART					
Amniocentesis	81	0	0.0	—	1.0
No amniocentesis	2528	30	1.2	—	

EPF, Enquête Périnatale Française; *HAART,* highly active antiretroviral therapy; *MTCT,* mother-to-child-transmission; *NRTI,* nucleoside reverse transcriptase inhibitor; *OR,* odds ratio.
[a] Among women with child HIV status and maternal treatment available.

Mandelbrot. Amniocentesis and mother-to-child HIV transmission. Am J Obstet Gynecol 2009.

TABLE 3
Relation between MTCT rate and amniocentesis among women treated without HAART: univariate and multivariate analysis (EPF 1985-2006)

	Univariate analysis for MTCT rate					Logistic regression[a]	
	n[b]	n	%	Crude OR (CI 95%)	*P* value	Adjusted OR (CI 95%)	*P* value
Amniocentesis							
No	5669	460	8.1	1	.62	1	
Yes	61	6	9.8	1.2 (0.5-2.9)		2.6 (0.7-8.7)	.14
ART during pregnancy							
None	2125	346	16.3	12.3 (8.2-18.5)	$< 10^{-3}$	10.6 (6.8-16.3)	$< 10^{-3}$
Monotherapy	1928	94	4.9	3.2 (2.1-5.0)		3.2 (2.0-5.1)	
2 NRTI	1677	26	1.5	1		1	
Time at starting ART							
Before pregnancy	641	24	3.7	0.8 (0.5-1.3)	.82	—	—
During pregnancy	2923	93	3.2	1			
CD4 cell count/mm^3							
$\geq$ 200	4181	259	6.2	1	$< 10^{-3}$	1	$< 10^{-3}$
$<$ 200	432	63	14.6	2.6 (1.9-3.5)		2.5 (1.8-3.5)	
Gestational age at delivery, wks							
$\leq$ 32	123	23	21.4	2.8 (1.7-4.4)	$< 10^{-3}$	2.1 (1.1-4.1)	0.02
33-36	448	46	10.5	1.4 (1.0-1.9)		1.5 (1.0-2.3)	
$\geq$ 37	5099	390	7.6	1		1	
Mode of delivery							
Vaginal	3421	366	10.7	4.6 (3.3-6.7)	$< 10^{-3}$	3.1 (2.0-4.9)	$< 10^{-3}$
Cesarean, emergent	889	61	6.9	2.8 (1.9-4.4)		2.4 (1.4-4.0)	
Cesarean, planned	1388	35	2.5	1		1	

OR, odds ratio.

[a] Also adjusted for parity; [b] Among women with child HIV status and maternal treatment available.

Mandelbrot. Amniocentesis and mother-to-child HIV transmission. Am J Obstet Gynecol 2009.

lowing third-trimester procedures in women receiving no therapy.

Furthermore, cases of transmission after amniocentesis may occur independently of the procedure and do not necessarily reflect causality. Of the 3 cases of transmission following midtrimester procedures, 1 was intrapartum and thus cannot be attributed to the amniocentesis. On the other hand, in utero transmission may be a consequence of a needling procedure but can occur in the absence of any invasive act.[18] Even with full virological data, the precise timing of transmission cannot be established in individual cases of in utero transmission. It is unlikely that any large data set in the absence of therapy will become available because ART has become standard care since a decade ago. However, this issue remains relevant for women who failed to receive HIV screening prior to undergoing an invasive prenatal diagnosis.

Among the 81 women receiving HAART with known outcome for the child, we observed no case of transmission, with an exact 95% CI of 0.0% to 4.4%. In 3 other recent studies,[4,5,19] a total of 69 women receiving HAART underwent an amniocentesis, and no case of transmission was reported. Although multiple pregnancy was an exclusion criterion for the analysis, there was 1 infected child among 4 twin pairs exposed to amniocenteses. This was a first twin from a woman who received HAART and had a third-trimester amniocentesis for toxoplasmosis seroconversion. The child had a positive HIV PCR at birth and also had congenital toxoplasmosis. Its cotwin tested negative for both HIV and toxoplasma gondii.

These reassuring results should be further confirmed because the total reported number of patients undergoing an amniocentesis remains small. The results do have several important implications for the clinical management of pregnancies with HIV infection.

HIV-positive pregnant women should be offered the same opportunities to screen for fetal anomalies as other women. For all women, screening for trisomy 21 must be voluntary, according to

the woman's informed decision based on her ethical positions. The choice should also take into account the risks of any invasive procedure, balanced against the risk of having a baby affected with a congenital handicap.

In the general French population, the amniocentesis rate increased over the last decade, reaching 11.1% in a 2003 nationwide survey.[20] This rate is now considered to be excessive, and current guidelines[21,22] state that trisomy 21 screening should be based on combinations of first-trimester nuchal thickness measurement and first- or second-trimester maternal serum biochemical markers, which aim at optimal detection for a minimal proportion of unnecessary invasive tests. Further investigation is required to determine whether HIV infection status or ART may modify the rate of biochemical screen positivity.[23]

During the 2-decade study period, the overall incidence of trisomy 21 among liveborn children in the overall French Perinatal HIV Cohort Study-EPF was 0.13% (14/10,678). This incidence appears consistent with population-based data from studies from French congenital anomalies registries, during a period spanning 1983-2001.[24] These data showed that although the incidence of trisomy 21 increased sharply over time, the extension of prenatal screening and a high rate of terminations of pregnancy for affected fetuses led to a decrease in the incidence among liveborn children.

The number of children with trisomy 21 was insufficient to determine whether this was the case in the perinatal HIV cohort. However, in the overall cohort (data not shown), the proportion of women whose age was 38 years or more increased from 0% in 1985 to 13.3% in 2004. This factor implies both an increase in the incidence of trisomy 21 and a potentially large increase in the numbers of patients eligible for fetal caryotyping.

It is interesting to note that only 1 chromosome anomaly, a case of trisomy 13, was detected by amniocentesis in the present study. This finding may be due to the fact that enrollment in the French Perinatal HIV Cohort is usually done in the third trimester, thereby excluding pregnancies that were terminated in the second trimester. The participating centers reported during the same period a few other cases of second-trimester terminations of pregnancy for chromosome anomalies as well as 1 case of febrile abortion following a midtrimester amniocentesis (data not shown).

Current French guidelines recommend that HAART should be started prior to performing an amniocentesis in an HIV-infected woman.[13] The objective is to obtain an undetectable plasma viral load, if possible by the time the procedure is performed. Our study does not have sufficient statistical power to prove whether this is necessary. Nonetheless, there is solid evidence that the MTCT risk is correlated with the maternal viral load during the pregnancy and that using ART to decrease the plasma HIV RNA concentration is the most effective way to prevent transmission.[11] Thus, we suggest that prenatal diagnostic strategies should take into account the potential transmission risk. In particular, screening and genetic counseling should be offered as early as possible in the pregnancy, and if maternal viral load is not under control, we prefer postponing sampling until a safe amniocentesis can be performed under effective antiretroviral therapy.

Furthermore, there is evidence for the efficacy of pre/postexposure prophylaxis, which is recommended in case of perinatal exposure but also professional or nonprofessional exposure to HIV-1.[15] This is a rationale for using intravenous zidovudine during the procedure as is recommended during delivery and for continuing ART after the procedure.[13] We also recommend that the transplacental route should be avoided when possible. Most of the procedures in the present study did not traverse the placenta. It has been shown in the past that the incidence of fetal-maternal hemorrhage is greater in case of transplacental vs transamniotic needling.[25] Thus, there may also be an excess risk of bleeding in the maternal-to-fetal direction. Furthermore, more invasive methods (ie, chorionic villi or fetal blood sampling) are potentially at greater risk of inducing maternal-fetal blood contact, although few data are available to address this issue.[7,26]

Finally, in most industrialized countries, in which the prevalence of HIV-1 infection in pregnant women is between 1 per 1000 and 1%, we believe that HIV testing should be offered to all women before performing an invasive prenatal diagnosis. ■

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Valerie Benhammou, Karima Hamrene, Yassine Benmebarek, Nancy Zeller, Nacima Chernai, Corinne Laurent, Elisa Ramos, and Marlène Peres, who participated in data collection and management. The Club Francophone de Médecine Foetale participated in obtaining data on the amniocentesis techniques used. The persons and institutions who participated in the ANRS French Perinatal Cohort (EPF) are listed in the Appendix.

REFERENCES

1. Mandelbrot L, Landeau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001;285:2083-93.
2. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005;40:458-65.
3. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Addition of two-dose intrapartum/newborn nevirapine to standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV-1 transmission: PACTG 316. JAMA 2002;288:189-98.
4. Coll O, Suy A, Hernandez S, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies. Am J Obstet Gynecol 2006;194:192-8.
5. Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, et al. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. Am J Obstet Gynecol 2005;193:437-42.
6. Tabor A, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Feto-maternal haemorrhage associated with genetic amniocentesis: results of a randomized trial. BJOG 1987:94:528-53.
7. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. Obstet Gynecol 2007;110:687-94.
8. Minola E, Maccabruni A, Pacati I, Martinetti M. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C. Hepatology 2001;33:1341-2.
9. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. Am J Obstet Gynecol 1996;175:661-7.

10. Mandelbrot L, Brossard Y, Aubin JT, et al. Testing for in utero human immunodeficiency virus infection with fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1996;175:489-93.
11. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS 2008;22:289-99.
12. Mayaux MJ, Teglas JP, Mandelbrot L, et al. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother-to-child HIV-1 transmission in France. J Pediatr 1997;131:857-62.
13. Yeni P, ed. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris (France): Flammarion; 2006.
14. Delfraissy JF, pour les groupes d'experts cliniciens et virologues. Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH. Paris (France); Flammarion; 1999. p. 143-60.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2005;54:RR-9.
16. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. PACTG 076 Study Group. Obstet Gynecol 1999;94:897-908.
17. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago T, Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1 5. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. AIDS 1998;12: 513-20.
18. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type I transmission by use of a Markov model. Am J Epidemiol 1995;142: 1330-7.
19. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;108:137-41.
20. Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G, INSERM U. 149. Enquête Nationale Périnatale—2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris, 2005. Available at: www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/sommaire.htm. Accessed May 7, 2008.
21. Haute Autorité de Santé. Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. June 2007. Available at: www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_540873. Accessed May 7, 2008.
22. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin no. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol 2007;109:217-27.
23. Yudin MH, Prosen TL, Landers DV. Multiple-marker screening in human immunodeficiency virus-positive pregnant women: screen positivity rates with the triple and quad screens. Am J Obstet Gynecol 2003;189:973-6.
24. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. BJOG 2004;111:485-90.
25. Giorlandino C, Gambuzza G, D'Alessio P, Santoro ML, Gentili P, Vizzone A. Blood contamination of amniotic fluid after amniocentesis in relation to placental location. Prenat Diagn 1996;16:180-2.
26. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha fetoprotein. Prenat Diagn 2007;27: 139-42.

APPENDIX:

The following persons and institutions participated in the ANRS French Perinatal Cohort (EPF): Hôpital d'Aix en Provence (B. Tadrist); Hôpital Nord, Amiens (J. L. Schmit, B. Horlé); Hôpital d'Angers (A. Fournié); Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil (D. Brault); Hôpital La Roseraie, Aubervilliers (M. A. Rozan); Hôpital Robert Ballanger, Aulnay (A. Zakaria); Hôpital Saint Claude, Basse-Terre (G. Sibille); Hôpital de Bastia (O. Pincemaille); Hôpital de la Côte Basque, Bayonne (C. Cayla); Clinique du Blanc Mesnil (P. Balde); Hôpital Saint Jacques, Besançon (J. M. Estavoyer); Hôpital Avicenne, Bobigny (M. Bentata); Hôpital Jean Verdier, Bondy (E. Lachassine, A. Rodrigues); Hôpital Pellegrin, Bordeaux (D. Roux, D. Douard); Hôpital Ambroise Paré, Boulogne (D. Zenaty); Hôpital Clémenceau, Caen (J. Brouard); Hôpital André Rosemon, Cayenne (N. Elenga); Hôpital Beaujon, Clichy (A. De Curtis); Hôpital de Creil (C. Kingue-Ekollo); Hôpital Intercommunal, Créteil (V. Garrait, S. Lemerle, C. Pichon); Hôpital Béclère, Clamart (V. Chambrin, P. Labrune, L. Clech); Hôpital Louis Mourier, Colombes (C. Crenn-Hebert, C. Floch-Tudal); Hôpital de Compiègne (A. Lagrue); Hôpital d'enfants, Dijon (I. Reynaud; S. Martha); Hôpital de Dourdan (V. Ercoli); Hôpital de Dreux (M. F. Denavit); Hôpital des Feugrais, Elbeuf (K. Lahsinat); Hôpital Intercommunal, Evreux (K. Touré); Hôpital Francilien Sud, Evry-Corbeil (A. Devidas, A. May, M. Granier); Hôpital de Fontainebleau (C. Routier); Hôpital Victor Fouche, Fort de France (Y. Hatchuel); Hôpital de Gonesse (P. Balde); Hôpital Jean Rostand, Ivry (T. Jault); Hôpital de Lagny (A. Chalvon Demersay); Hôpital du Lamentin (M. Monlouis); Hôpital Les Oudairies, La Roche sur Yon (P. Perré); Hôpital de La Seyne sur Mer (J. M. Chamouilli); Hôpital Louis Domergue, La Trinité (N. Hugon); Hôpital André Mignot, Le Chesnay (V. Hentgen, F. Messaoudi); Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (D. Peretti, S. Friedman); Hôpital Jeanne de Flandres, Lille (F. Mazingue, Y. Hammou, D. Subtil); Hôpital Dupuytren, Limoges (L. de Lumley); Hôpital de Longjumeau (H. Seaume); Hôpital Hôtel Dieu-Hôpital Debrousse, Lyon (L. Cotte, K. Kebaïli); Hôpital François Quesnay, Mantes La Jolie (A. Doumet); Hôpital la Conception, Marseille (L. Cravello, I. Thuret); Hôpital de Meaux (L. Karaoui); Hôpital de Meulan (D. Seguy); Hôpital Marc Jacquet, Melun (B. Le Lorier); Hôpital Intercommunal, Montfermeil (P. Talon); Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier (P. Benos, M. Lalande); Hôpital Intercommunal, Montreuil (B. Heller-Roussin); Maternité Régionale A. Pinard, Nancy (C. Hubert); Hôpital de Nanterre (P. Karoubi); Hôpital de Nantes (V. Reliquet, C. Brunet-François, P. Poulain); Hôpital de Neuilly sur Seine (D. Berterottiere); Hôpital l'Archet-Fondation Lenval, Nice (F. Monpoux, A. Bongain, A. Deville); Hôpital Caremeau, Nîmes (J. Dendale); Hôpital d'Orléans (P. Arsac); Hôpital d'Orsay (C. De Gennes); Hôpital Bichat, Paris (S. Matheron, A. Batallan); Hôpital Boucicaut, Paris (M. C. Lafay Pillet); Hôpital Cochin-Port Royal, Paris (G. Firtion, A. Pannier); Hôpital Lariboisière, Paris (N. Ciraru-Vigneron); Hôpital des Métallurgistes, Paris (M. Rami); Institut Mutualiste Montsouris, Paris (C. Carlus Moncomble); Hôpital Necker, Paris (S. Parat, S. Blanche, C. Rouzioux); Hôpital Notre Dame du Bon Secours, Paris (D. Ayral); Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris (R. Tubiana, M. Dommergues); Hôpital Robert Debré, Paris (M. Levine, A. Faye, A. Ottenwalter); Hôpital Rothschild, Paris (A. Wallet); Hôpital Saint-Antoine, Paris (B. Carbonne); Hôpital

Hôpital Saint Michel, Paris (C. Aufrant); Hôpital Tenon, Paris (M. G. Lebrette); Hôpital Trousseau, Paris (C. Dollfus); Hôpital Marechal Joffre, Perpignan (M. Medus); Hôpital Les Abymes, Pointe-à-Pitre (H. Bataille); Hôpital de Poissy-Saint-Germain en Laye (M. C. Rousset); Hôpital René Dubos, Pontoise (G. Mouchnino); Hôpital Américain, Reims (M. Munzer); Hôpital Charles Nicolle, Rouen (V. Brossard); Hôpital de Saint-Denis (M. C. Allemon, D. Ekoukou, M. A. Khuong); Hôpital Nord, Saint Etienne (K. Billiemaz); Hôpital de Saint Martin (F. Bissuel); Hôpital Esquirol, Saint-Maurice (M. Robin); Hôpital de Sèvres (L. Segard); Hôpital de Hautepierre-Hôpital Civil, Strasbourg (M. Partisani, J. J. Favreau, N. Entz-Werle); C. M. C. Foch, Suresnes (C. Botto); Hôpital Chalucet, Toulon (G. Hittinger); Hôpital La Grave, Toulouse (A. Berrebi, J. Tricoire); Hôpital Bretonneau, Tours (J. M. Besnier); Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy (L. Neimann); Hôpital Paul Brousse, Villejuif (E. Dussaix); and Hôpital de Villeneuve Saint Georges (F. Guillot, A. Chacé).

7-Accès à la PTME des femmes enceintes originaires d'Afrique sub-saharienne

Ce travail a fait l'objet d'un article publié (fin du chapitre) :

Jasseron C., Mandelbrot L., Tubiana R., Teglas J.P., Faye A., Dollfus, Le Chenadec J., Rouzioux C., Blanche S., Warszawski J. **Prevention of mother-to child HIV transmission: similar access for sub-Sahara African immigrants and for French women?** AIDS. 2008 Jul 31;22(12):1503-11

Contexte

Depuis la fin des années 1990, la majorité des femmes enceintes infectées par le VIH accouchant en France sont originaires d'Afrique sub-saharienne (cf section 2.3- description de la population étudiée). Au moment de la publication de cet article en 2008, la grossesse était le motif le plus fréquent de découverte du VIH pour ces femmes, alors qu'il était le second après les signes cliniques chez les femmes originaires de France Métropolitaine (172 , 173 , 174). Les données de surveillance nationales pour l'année 2009 indiquent que les femmes hétérosexuelles nées à l'étranger sont plus souvent dépistées suite à un bilan systématique (grossesse compris) que celles nées en France (39% vs 28%) (175).

Le contexte migratoire et socio-économique des femmes infectées venant d'Afrique sub-saharienne pose la question de la prise en charge adéquate de leur grossesse, par rapport à des femmes françaises nées en métropole, particulièrement pour la PTME. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées quant à des obstacles possibles à une prise en charge adéquate : (1) les immigrés ont des conditions de vie plus précaires (76 , 172 , 173 , 176 , 177 , 178 , 179) (taux de chômage en 2010 plus élevé pour les non-ressortissants de l'UE : 23,1% vs 8,9% pour les français[1]) or une relation entre le faible niveau socio-économique et un moindre accès au dépistage ou aux traitements antirétroviraux a été rapportée en dehors du contexte de la grossesse (76 , 176 , 180 , 181); (2) certaines stratégies de PTME comme la césarienne programmée ou l'allaitement artificiel sont moins répandues en Afrique sub-saharienne que dans les pays industrialisés (182, 183) ; ces stratégies pourraient être plus souvent refusées par les migrantes africaines par crainte d'une stigmatisation par l'entourage, surtout si elles n'ont pas révélé leur statut VIH (184 , 185 , 186); (3) les cliniciens pourraient anticiper ces difficultés en proposant des stratégies de PTME « allégées » en espérant favoriser l'adhérence.

Au moment de la publication de notre article, aucune étude n'avait étudié le rôle du contexte migratoire ou de l'origine géographique des femmes sur la PTME, en dehors d'une étude américaine publiée en 2004 (187). Cette étude n'avait pas montré de relation entre la race/ethnicité et l'administration d'antirétroviraux pendant la grossesse ou de réalisation d'une césarienne programmée. En revanche, la charge virale en fin de grossesse était plus élevée chez les femmes « noires » et hispaniques que chez les femmes « blanches ». Plus récemment, une étude italienne a montré que les migrantes étaient plus souvent dépistées pour

[1] Source : Insee - Enquête emploi en continu. Année des données : 2010, France métropolitaine, population des ménages, personnes de 15 ans ou plus http://www.inegalites.fr/spip.php?article86

le VIH tardivement pendant la grossesse avec des CD4 plus bas et une initiation de traitement ARV plus tardive pendant la grossesse (188).

L'objectif de cette étude était de comparer les évolutions des stratégies de PTME et les taux de transmission entre les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne ou de France Métropolitaine. Cet article portait sur la période antérieure à 2005. Nous avons dans cette thèse prolongé l'analyse sur la période plus récente (2005-2009), afin d'étudier d'éventuelles évolutions, et surtout de mieux explorer les relations entre l'origine géographique et les conditions de vie à partir des données sociodémographiques recueillies depuis 2005 dans le volet approfondi d'EPF.

Matériel et méthodes

1 – Pour la période antérieure à 2005 (article publié)

Toutes les femmes infectées par le VIH-1 ayant accouché dans une maternité de France métropolitaine participant à EPF entre 1986 et 2004 ont été incluses dans l'analyse.

La variable origine géographique de la mère était collectée dans EPF jusqu'en 2005 par la question suivante :

Origine géographique

France métropolitaine ☐1 Afrique du Nord ☐2 Asie ☐3 Europe ☐4 Afrique Sub-Saharienne ☐5
Guyane ☐9 Caraïbes (Antilles - Haïti) ☐6 Autre ☐7 Préciser le pays d'origine .....

Parmi l'ensemble des femmes incluses dans EPF, nous avons distingué, d'une part, les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne (N=3 292) et, d'autre part, les femmes originaires de France métropolitaine (N=2 766). Les femmes ayant une autre origine géographique ont été exclues de notre analyse car elles constituaient un groupe hétérogène dont l'effectif trop limité (N=1 026) ne permettait pas de regroupement pertinent (43,7% venaient d'Afrique du Nord, 26,3% des Caraïbes françaises ou non, 13% d'Europe hors France et 6% d'Asie).

Les caractéristiques de ces deux groupes ont été comparées globalement, et pour chaque période. Les périodes ont été définies en fonction des changements dans les recommandations de traitement ARV : avant 1994, 1994-1996, 1997-2000 et 2001-2004. Un quart des femmes de cette cohorte ayant été incluses au moins deux fois pour des grossesses successives

(moyenne 2,1 grossesses par femme), nous n'avons retenu que la dernière grossesse pour l'analyse globale, et pour chaque période considérée[1].

Comme dans le chapitre 3, nous avons défini des pratiques non optimales : découverte tardive du VIH (>28 SA), 1ère consultation tardive dans la maternité (≥28 SA), absence de traitement ARV pendant la grossesse, initiation tardive d'ARV (>32SA), monothérapie d'AZT avec une CV≥ 10 000 cp/ml, pas de césarienne programmée avec une CV ≥ 400 cp/ml, absence de traitement intrapartum, absence de traitement prophylactique néonatal et allaitement maternel. Nous avons également étudié 4 autres variables : le succès virologique (CV<400 cp/ml), l'immunodépression (CD4<200 /mm^3), le traitement par cART, et la transmission mère-enfant du VIH.

L'association entre pratiques non optimales et origine géographique a été réalisée uniquement sur la période 1997-2004 (ère des cART).

- Des régressions logistiques multivariées incluant l'origine géographique comme variable explicative principale ont été effectuées pour 9 variables dépendantes représentant les différentes pratiques non optimales définies ci-desssus.

- En outre des régressions logistiques ont également été réalisées pour évaluer l'association de l'origine géographique avec le succès virologique (charge virale inférieure versus supérieure ou égale à 400 cp/ml), avec l'administration d'un traitement par cART en cours de grossesse (versus aucun traitement ou exclusivement une mono ou une bithérapie de nucléosidiques), avec l'immunodépression (CD4<200 /mm^3) et avec la transmission mère-enfant du VIH.

- Dans une démarche explicative, nous avons d'abord inclus une seule co-variable en dehors de l'origine géographique dans certains des modèles pour étudier : (1) le rôle du diagnostic tardif sur la relation entre l'origine géographique et l'initiation tardive d'ARV ; (2) le rôle de l'année sur la relation entre l'origine géographique et l'utilisation de cART ; (3) le rôle de l'initiation tardive du traitement ARV sur la relation entre origine géographique et le succès virologique à l'accouchement. Dans un deuxième temps, pour toutes les variables dépendantes, nous avons inclus dans chaque modèle la parité, l'année d'accouchement et les

[1] Le choix de la dernière grossesse était justifié par trois arguments :
- La dernière grossesse permet d'évaluer les pratiques les plus récentes, et est donc plus informative du point de vue des questions actuelles
- La première grossesse dans EPF n'est pas forcément la première grossesse de ces femmes. En revanche, nous avons ajusté les analyses sur la parité, et effectué des analyses dans le sous-groupe des primipares
- Une partie des analyses ont été effectuées par période, en prenant la dernière grossesse pour chaque période, limitant ainsi le risque d'avoir plusieurs grossesses pour une même femme (une femme pouvant contribuer à plusieurs périodes).

variables de confusion potentielles qui pouvaient différer selon la variable dépendante étudiée.

2 – Pour la période 2005-2009

Pour cette analyse, nous avons inclus les femmes accouchant dans les maternités de France métropolitaine entre 2005 et 2009 participant au volet CO1 de la cohorte EPF, pour lesquelles les informations sociodémographiques détaillées sur la mère et le père sont désormais disponibles.

Avant 2005, l'origine géographique était collectée par une seule variable (origine géographique). A partir de 2005, dans le volet CO1, l'origine géographique est collectée de manière beaucoup plus détaillée (pays de naissance de la mère, nationalité de la mère et pays de naissance de la mère de la mère) :

Pays de naissance de la mère :	**France métropolitaine ☐$_3$**	**DOM-TOM ☐$_4$ →Préciser.....**
	Autre ☐$_2$ →Préciser	
Nationalité de la mère :	Française ☐$_1$	Autre ☐$_2$ → Préciser .....
Date d'arrivée en France : (mois/année)	|__|__| |__|__|	
Où est née la mère de la mère ?		
France métropolitaine ☐$_1$	Afrique du Nord ☐$_2$	Asie ☐$_3$
Europe ☐$_4$	Afrique Sub-saharienne ☐$_5$	Guyane ☐$_9$
Caraïbes (Antilles - Haïti) ☐$_6$	Autre ☐$_7$	

Lieu de naissance du père	**Inconnu ☐$_0$**	**Connu ☐$_1$**
France métropolitaine ☐$_1$	Afrique du Nord ☐$_2$	Asie ☐$_3$
Europe ☐$_4$	Afrique Sub-saharienne ☐$_5$	Guyane ☐$_9$
Caraïbes (Antilles - Haïti) ☐$_6$	Autre ☐$_7$	
Préciser le pays de naissance.....		

* la « mère » = femme enceinte incluse dans EPF

Les deux groupes ont été déterminés à partir du pays de naissance de la femme enceinte. Comme pour l'article, les femmes nées en dehors de la France métropolitaine ou d'un pays d'Afrique sub-saharienne ont été exclues de notre analyse (N=295), car elles constituaient un groupe trop hétérogène. Au total, 3099 femmes étaient incluses (N=529 nées en France métropolitaine et 2710 nées dans un pays d'Afrique sub-saharienne).

Résultats

1 – Période antérieure à 2005

Evolution des caractéristiques entre 1986 et 2004 *(Figure 1 et Tableau 1 de l'article)*

Au total 7090 femmes infectées par le VIH-1, représentant 9245 grossesses, ayant accouché en France Métropolitaine ont été incluses : 3292 originaires d'Afrique sub-saharienne et 2766 de France Métropolitaine. La proportion de femmes africaines était globalement de 48,8%. Elle a fortement augmenté sur la période, passant de 11,8% en 1986, à 45,4% en 1996-1998 et 64% en 2002-2004, avec une évolution parallèle pour les grossesses primipares. Les principaux pays d'origine étaient la Côte d'Ivoire (30,9%), la République démocratique du Congo et la République du Congo (28,5%), le Cameroun (9,3%), le Mali (7,2%), le Sénégal (3,3%), la République Centrafricaine (2,5%), l'Angola (2,3%), la Guinée (2,0%), le Togo (2,0%) et le Ghana (1,9%).

Comparées aux femmes originaires de France Métropolitaine, les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne étaient plus jeunes et plus souvent multipares et elles étaient rarement des usagères de drogues (Tableau 1 de l'article). Le terme à l'accouchement, le délai de suivi du nouveau-né ainsi que la mortalité néonatale étaient similaires dans les deux groupes.

Relation entre origine géographique et pratiques non optimales de PTME à l'ère de cART (1997 -2004) (Tableau 3 de l'article)

Retard au dépistage et à la première consultation en maternité

On observait une forte baisse au cours du temps de la proportion de femmes qui découvrent leur séropositivité pendant la grossesse, de celles qui la découvrent tardivement (> 28 SA) et de celles qui consultent tardivement, et ceci dans les deux groupes d'origine (Tableau 1 de l'article). Néanmoins ces situations étaient plus fréquentes chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne. En effet, comparées aux femmes originaires de France métropolitaine, elles étaient dépistées plus souvent en cours de grossesse (40,6% versus 11,5%, p<0,01) et plus souvent au troisième trimestre de grossesse (6,8% versus 1,2%, p<0,01). Elles consultaient également plus tardivement en maternité (14,1% consultaient pour la première fois à 28 SA ou plus, versus 9,8% de femmes de France métropolitaine p<0,01).

L'association entre origine géographique et dépistage au troisième trimestre restait significative après ajustement sur la période, l'âge maternel, la parité et l'utilisation de

drogue : OR ajusté : 7,1 [IC95% : 4,2 – 12,0] ; p<0.01. En revanche, l'association avec une première consultation tardive disparaissait après ajustement sur le diagnostic tardif.

Absence ou retard à l'initiation du traitement

Comparées aux Françaises, les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne étaient plus souvent non traitées pendant la grossesse (association significative uniquement chez les primipares 4,2% vs 1,2% p<0.05) ou traitées plus tardivement (7.6% vs 4.1% p<0.01), ce qui s'expliquait par leur dépistage et leur 1ère consultation plus tardifs. En effet, dans les modèles bivariés après ajustement sur une variable combinant la date de découverte de la séropositivité et de 1ère consultation dans la maternité, ces 2 associations disparaissaient, avec un OR ajusté de ORa=0,8 [05,-1,3] pour l'absence de traitement antirétroviral et un ORa=1,0 [0,8-1,5] pour une initiation tardive du traitement.

Monothérapie de zidovudine inappropriée

Le pourcentage de femmes ayant reçu exclusivement une monothérapie de zidovudine alors que leur charge virale proche de l'accouchement était supérieure à 10 000 copies/ml ne différait pas dans les 2 groupes d'origine géographique (2,1% vs 1,6%, p=0,3).

Stratégies périnatales non recommandées

L'origine géographique n'était pas liée à l'absence de césarienne programmée malgré une charge virale supérieure à 400 copies/ml (7,3 vs 7,8% p=0,5), à l'absence de perfusion de Zidovudine pendant le travail (5,6% vs 5,8% p=0,8), à l'absence de traitement prophylactique néonatal (1.5% dans les 2 groupes p=0,9) et à l'allaitement maternel (0,5% vs 0,2% p=0,3). L'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels ne modifiait ces résultats.

Relation entre origine géographique, traitement par cART et succès virologique à l'accouchement entre 1997 et 2004 (Tableau 3 de l'article)

La proportion de femmes traitées par cART est passée de 1,6% en 1997 à 74,1% en 2004 (p<0,01). Elle était plus élevée chez les africaines que chez les françaises (52,8% vs 43,9%, OR=1,4, IC95% : 1,3-1,6, p<0,01). Mais cette association s'expliquait par l'augmentation du pourcentage de femmes africaines au cours du temps. En effet en stratifiant pour chaque période, la proportion de femmes traitées par cART était similaire chez les africaines que chez

les françaises (Tableau 2 de l'article). Dans le modèle bivarié ajusté sur l'année d'accouchement, l'ORa était de 1,0 (0,9-8-1,1).

Le contrôle de la charge virale à l'accouchement (<400 copies/ml) n'était pas lié à l'origine géographique (65,0% vs 66,6% p=0,3), et l'absence d'association persistait lorsqu'on ajustait sur la date d'initiation d'ARV dans le modèle bivarié, puis sur les autres facteurs de confusion potentiels.

Néanmoins, le niveau de CD4 à l'accouchement était plus faible chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne même après ajustement sur la date de début de traitement et la charge virale à l'issue (CD4<200 : 12,9% vs 6,8%, ORa = 2,5 [1,9-3,3] ; p<0,01).

Taux de transmission mère-enfant du VIH entre 1997 et 2004 (Tableau 3 de l'article)

Parmi les femmes traitées, le taux de TME était significativement plus élevé chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne que chez les françaises : 1,8% (43/2348) vs 0,8% (10/1232) ; OR=2,3 [1,1-4,6] ; p=0,02.

Cependant, en analyse bivariée, après ajsutement sur le terme d'initiation des ARV, cette différence n'était plus significative : ORa=1,9 [1,9-3,8] ; p=0,1. En analyse multivariée, après ajustement sur la parité, l'âge maternel, le niveau de CD4, la charge virale, le terme et le traitement antepartum, intrapartum et néonatal postpartum, l'Odds Ratio était de 1,7 [0,8-3,7] ; p=0,2. En particulier, aucune différence n'était observée entre les 2 groupes d'origine chez les femmes traitées, accouchant à terme (≥ 37 SA) avec une charge virale < 400 cp/ml à l'accouchement : 0,8% vs 0,6%, p=0,5.

2– Période 2005-2009

Au cours de cette période, 76,7% des femmes enceintes incluses dans EPF étaient nées en Afrique sub-saharienne.

Le Tableau 7.1 montre que la majorité des femmes nées en Afrique sub-saharienne avaient une nationalité d'un pays de cette région (89,5%), et seules 10,4% étaient françaises. Le père de leur enfant était originaire d'Afrique sub-saharienne dans 81,6% des cas.

Pour les femmes nées en France métropolitaine, 2,1% avaient une nationalité d'un pays d'Afrique sub-saharienne ; 6,7% avaient une mère née en Afrique sub-saharienne (migrant de 2ème génération), et 16,6% avaient un conjoint originaire d'Afrique sub-saharienne.

Les conditions de vie étaient plus précaires pour les femmes nées en Afrique sub-saharienne que pour celles nées en France métropolitaine : 23,8 % des femmes du premier groupe vivaient seules et sans travail versus 6,4% des femmes nées en France métropolitaine. De même, 25,0% des femmes nées en Afrique sub-saharienne vivaient en couple, avaient une activité professionnelle et un conjoint qui travaillait versus 52,8% des femmes nées en France métropolitaine, ($p<0,01$).

La mise à jour du Tableau 3 de l'article (Tableau 7.2) pour les années 2005-2009 révèle : (1) une diminution globale de la proportion des différentes stratégies non conformes dans cette période plus récente ; (2) une proportion de femmes traitées par cART d'environ 95% quelle que soit l'origine géographique maternelle, en adéquation avec les nouvelles recommandations ; (3) une diminution des écarts de pratiques entre les deux groupes d'origine géographique. Dans une analyse restreinte sur l'ensemble de la période 1997-2009 aux mêmes sites CO1, les évolutions vont dans le même sens.

Néanmoins, malgré la baisse de fréquence des diagnostics tardifs chez les africaines, passant de 6,8% entre 1997 et 2004 (6,3% dans les mêmes sites CO1) à 2,5% entre 2005 et 2009, l'écart de diagnostics tardifs entre les africaines (2,6%) et les françaises (0,4%) restait significatif : OR=6,8 [1,6-27,8] ; $p<0,01$. Après ajustement sur l'activité professionnelle et le statut marital de la mère et le statut VIH du père, l'Odds ratio diminuait et l'association n'était plus significative : ORa=3,4 [0,8-14,7] ; $p=0,1$.

Le taux de transmission ne différait pas significativement entre les deux groupes, mais tendait à être légèrement plus élevé chez les africaines (proportion chez les femmes accouchant à

terme : 0,7% [0,4-1,1] versus 0% [0-0,8] ; p=0,07). Chez les femmes accouchant à terme avec une CV<400 cp/ml, ces taux n'étaient pas différents : 0,4% vs 0%, p=0,2.

Tableau 7.1 : Conditions de vie des femmes enceintes infectées par le VIH en fonction de l'origine géographique en France entre 2005 et 2009 (EPF)

	Lieu de naissance de la mère		
	France Métropolitaine N=529	**Pays d'Afrique sub-saharienne** N=2710	p
Nationalité de la mère			
France Métropolitaine	97,5 (514)	10,4 (274)	<0,01
Pays d'Afrique sub-saharienne	2,1 (11)	89,5 (2359)	
Autres	0,4 (2)	0,1 (2)	
Pays de naissance de la mère de la mère			
France Métropolitaine	77,5 (368)	0,0 (0)	<0,01
Pays d'Afrique sub-saharienne	6,7 (32)	98,0 (2558)	
Autres	15,8 (75)	2,0 (52)	
Pays de naissance du père			
France Métropolitaine	63,3 (290)	14,1 (335)	<0,01
Pays d'Afrique sub-saharienne	16,6 (76)	81,6 (1941)	
Autres	20,1 (92)	4,3 (103)	
Statut marital			
Vie seule	15,7 (82)	43,6 (1153)	<0,01
Vie en couple	82,1 (430)	54,0 (1429)	
Ne sait pas	2,3 (12)	2,4 (63)	
Statut professionnel			
Avec travail/étudiant	72,4 (360)	55,6 (1448)	<0,01
Sans travail	27,6 (137)	44,4 (1157)	

Tableau 7.2 : Tableau 3 de l'article 2005-2009 (associations entre stratégies de PTME non optimales et origine géographique (EPF))

	Analyse univariée			
Variables dépendante	**Africaine % (n)** N=2710	**Française % (n)** N=529	**OR brut (IC95%)**	**p**
Diagnostic VIH ou consultation tardive				
Diagnostic du VIH > 28 SA	2,5 (68)	0,4 (2)	6,8 (1,6-27,8)	<0,01
1ère consultation > 28 SA	6,6 (174)	4,6 (24)	1,4 (09-2,2)	0,1
Traitement antirétroviral non adéquat				
Absence d'ARV pendant la grossesse	1,6 (43)	1,3 (7)	1,2 (0,5-2,7)	0,6
Initiation tardive d'ARV > 32 SA	2,4 (65)	1,3 (7)	1,8 (0,8-4,0)	0,1
Initiation tardive d'ARV > 30 SA	5,2 (137)	3,3 (17)	1,6 (1,0-2,7)	0,07
Zidovudine seule malgré CV > 10 000 cp/ml	0	0		-
Prophylaxie périnatale non adéquate				
Pas de césarienne programmée ss CV > 400 cp/ml	2,4 (61)	1,4 (7)	1,7 (08-3,7)	0,2
Absence de zidovudine en perfusion intrapartum	6,5 (174)	4,9 (26)	1,3 (0,9-2,0)	0,2
Absence prophylaxie néonatale	0,7 (18)	0,8 (4)	0,9 (0,3-2,6)	0,8
Allaitement maternel	0,3 (8)	0,2 (1)	1,6 (0,2-12,4)	1,0
Autres variables				
cART reçus pendant la grossesse	95,3 (537)	96,0 (500)	0,8 (0,5-1,4)	0,5
Charge virale à l'issue < 400 copies/ml	7,3 (193)	7,7 (40)	1,7 (08-3,7)	0,7
CD4 à l'issue < 200 /mm^3	7,6 (202)	4,0 (21)	1,9 (1,2-3,1)	<0,01
Taux de transmission parmi les mères traitées*				
- Global	0,9 (25/2632)	0,2 (1/518)	5,0 (0,7-36,7)	0,11
- A terme	0,7 (16/2273)	0 (0/443)	-	0,07
- A terme avec CV < 400 cp/ml	0,4 (9/18,3)	0 (0/410)	-	0,24

*Positif versus négatif ou statut indéterminé

Tableau 7.3 : Découverte tardive de la séropositivité pendant la grossesse en fonction de l'origine géographique en France entre 2005 et 2009 (EPF)

	Diagnostic tardif du VIH				
	% (n)	OR brut IC95%	p	ORa IC95%*	p
Lieu de naissance de la mère					
France Métropolitaine	0,4 (2)	1	<0,01	1	0,1
Afrique sub-saharienne	2,6 (68)	6,0 [1,5-24,8]		3,4 [0,8-14,7]	

*ajustement sur activité professionnelle, statut marital et parité et statut VIH du père

Discussion

1 - Retard au diagnostic, à la prise en charge obstétricale et à l'initiation du traitement antirétroviral chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne

Entre 1997 et 2004, on observait un retard au dépistage du VIH pendant la grossesse, à la première consultation en maternité et à l'initiation du traitement ARV chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne comparées aux femmes originaires de France métropolitaine. Ce résultat a été retrouvé très récemment dans une étude italienne montrant que les migrantes étaient plus souvent dépistées pour le VIH tardivement pendant la grossesse (188). En dehors du contexte de la grossesse, un dépistage à un stade plus avancé de la maladie chez les immigrés a été rapporté par l'enquête française 'Retard' réalisée en 2003-2004 (172 , 173) et par d'autres études européennes (189 , 190). Mais les données 2009 de surveillance en France montraient un pourcentage similaire de sujets originaires de pays d'Afrique sub-saharienne ou de France découvrant leur infection au stade SIDA (191). Nous n'avons pas pu étudier dans EPF la relation entre dépistage tardif et date d'arrivée des femmes en France car cette information n'a été collectée qu'à partir de 2009.

L'analyse menée sur la période 2005-2009 montrait que les écarts entre ces deux groupes ont diminué, mais persistaient surtout pour le retard au dépistage, avec un Odds ratio pour le risque de diagnostic tardif associé à l'origine géographique de 6,0 [1,5-24,8]. Cette analyse a permis d'explorer le rôle des conditions de vie sur cette association. L'Odds ratio a ainsi diminué à 3,4 [0,8-14,7] après ajustement sur des indicateurs de précarité combinant le statut marital, l'activité professionnelle et le statut VIH du père, suggérant fortement que les conditions de vie plus précaires des femmes originaires d'Afrique sub-saharienne expliquent en partie un diagnostic plus tardif pendant la grossesse.

Dans EPF, une proportion très importante de femmes infectées par le VIH vivait seule mais plus encore chez les femmes nées en Afrique sub-saharienne que chez celles nées en France. Les premières étaient également plus souvent sans emploi. Ceci rejoint les données de la littérature qui montrent que la pauvreté, des conditions de logement précaires et l'illettrisme sont plus fréquents chez les personnes immigrées que françaises, infectées par le VIH (76 , 176 , 177 , 178 , 179) (Dans la population générale française : taux de chômage en 2010 plus élevé pour les non-ressortissants de l'UE : 23,1% vs 8,9% pour les français)

2 – Fréquences similaires des stratégies non optimales de PTME, chez les femmes africaines ou françaises, après prise en compte du retard au diagnostic de VIH

L'analyse publiée en 2008 montrait qu'une initiation plus tardive du traitement ARV chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne était expliquée par un dépistage et un accès aux soins plus tardif chez ces femmes. Cette relation entre dépistage tardif et initiation tardive d'ARV a également été retrouvée dans une enquête américaine (187).

Les autres stratégies non optimales de PTME ne différaient pas chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne ou de France métropolitaine. Entre 2005 et 2009, les résultats vont dans le même sens avec une réduction de fréquence des pratiques non optimales, ce qui peut aussi résulter d'une homogénéisation des pratiques avec les recommandations de prescription systématique de cART à toutes les femmes enceintes. Contrairement aux idées reçues et aux pratiques dans les pays africains, le taux de césarienne inappropriée, de même que le taux de césarienne en général (voir chapitre 4), n'était pas plus faible chez les femmes africaines accouchant en France que les françaises, et l'allaitement était aussi rare chez elles que chez les françaises.

Des résultats assez similaires aux notres avaient été retrouvés dans l'étude américaine, ayant étudié la relation entre PTME et origine géographique maternelle, (187). Plus récemment, une étude italienne a montré que les migrantes avaient une initiation de traitement ARV plus tardive pendant la grossesse (188). En dehors du contexte de la grossesse, certaines études européennes rapportent un accès équivalent aux ARV chez les immigrants et les natifs du pays (190) (192).

3 – Succès virologique similaire mais niveau immunologique plus faible chez les femmes africaines par rapport aux femmes françaises en fin de grossesse

L'analyse publiée ne montrait pas d'association entre l'origine africaine et le succès virologique au seuil de 400 cp/ml à l'accouchement sur la période 1997-2004. L'analyse que nous avons menée sur la période plus récente confirme cette absence d'association. Ces résultats, à mettre en parallèle de la diffusion équivalente des traitements antirétroviraux dans les deux groupes, témoignent d'une adhérence aux traitements similaire dans ces deux populations.

Ces résultats sont différents de l'étude américaine qui rapportait une charge virale plus élevée chez les « noirs » et hispaniques que chez les « blancs » (187).

En revanche, notre étude montrait un niveau de CD4 à l'accouchement plus bas chez les africaines que chez les françaises et cette différence persistait après ajustement sur le moment d'initiation du traitement ARV et sur la charge virale à l'issue. On retrouve cette différence sur la période d'analyse plus récente. Un nombre inférieur de CD4 au diagnostic ou à l'initiation du traitement a été rapporté chez des séropositifs africains par rapport à des populations de séropositifs d'origine caucasiennes dans plusieurs études européennes (176 , 192 , 193 , 194 , 195 , 196 , 197 , 198) ainsi que dans l'étude italienne dans le contexte de la grossesse (188). Les raisons de cette différence ne sont pas clairement établies.

4 – Le taux de transmission mère-enfant du VIH tend à être plus élevé chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne que chez les françaises

Le taux de transmission mère-enfant du VIH était plus élevé chez les africaines que chez les françaises en analyse univariée sur la période 1997-2004 : 1,8% vs 0,8% ; p=0,02. Toutefois, chez les femmes traitées accouchant à terme avec une charge virale < 400 cp/ml, les taux de transmission étaient faibles (<1%) et ne différaient pas entre les françaises et les africaines : 0,8% vs 0,6%, p=0,5. Sur la période 2005-2009, ces taux étaient respectivement : 0,4% vs 0% ; p=0,2.

Ces différences, significatives ou non, sont difficiles à interpréter. La différence globale sur la période 1997-2004 n'est pas expliquée par une fréquence plus élevée d'immunosuppression chez les femmes africaines puisque le taux de transmission reste plus élevé chez elles lorsqu'on restreint l'analyse aux femmes avec CD4>350 /mm^3 : 1,5% vs 0,7% ; p=0,05. L'OR mesurant l'association entre l'origine géographique et la transmission diminuait un peu après ajustement sur une initiation tardive de traitement, puis un peu plus lorsqu'on ajoutait les autres facteurs (le terme, la charge virale et les CD4 à l'accouchement) pour passer à un ORa =1,7 [0,8-3,7] ; p=0,17.

Lorsque la charge virale est contrôlée à l'accouchement, nos résultats ne vont pas dans le sens d'une augmentation de risque de TME liée à une susceptibilité génétique ou à un sous type particulier de VIH associés à l'origine géographique. Chez les femmes ayant une charge virale mal contrôlée, des différences de fréquence de résistances virales ou de sous-types expliquent partiellement un taux de transmission plus élevé chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne. Ces données ne sont pas collectées dans EPF et ce mécanisme ne peut donc pas être évalué.

Conclusion

Ces résultats sont globalement encourageants car, une fois que le diagnostic VIH est établi, l'accès à la PTME est similaire chez les femmes originaires de France métropolitaine et les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne accouchant en France. Ces résultats sont vraisemblablement dus en grande partie à l'accès gratuit et universel aux soins pour l'infection à VIH et pour la prise en charge anténatale, permettant l'accès aux soins pour les migrants qui sont plus souvent en situation de précarité que les femmes nées en France. Il est fondamental de maintenir un tel accès dans le contexte d'immigration illégale qui elle-même est à l'origine d'une grande précarité.

Cette précarité peut expliquer en partie le retard au diagnostic du VIH pendant la grossesse, retardant ainsi le moment de l'initiation du traitement. Il apparaît ainsi que les efforts doivent porter sur la réduction des prises en charge obstétricales tardives, et faciliter le diagnostic du VIH en amont de la grossesse, ou le plus tôt possible après la conception, chez les migrantes d'origine africaine.

Jasseron C., Mandelbrot L., Tubiana R., Teglas J.P., Faye A., Dollfus, Le Chenadec J., Rouzioux C., Blanche S., Warszawski J.

Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Sahara African immigrants and for French women?

Aids. 2008 Jul 31;22(12):1503-11

Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Sahara African immigrants and for French women?

Carine Jasseron[a,b], Laurent Mandelbrot[a,c,d], Roland Tubiana[e,f], Jean-Paul Teglas[a,g], Albert Faye[h], Catherine Dollfus[i], Jerome Le Chenadec[a,g], Christine Rouzioux[j,k], Stephane Blanche[k,l] and Josiane Warszawski[a,b,g,m], for the ANRS French Perinatal Cohort

Objective: To investigate whether mother-to-child transmission (MTCT) management and rate differed between African immigrants and French-born women delivering in France.

Methods: MTCT strategies were studied among human immunodeficiency virus type 1-infected women delivering between 1984 and 2007 in the multicenter French Perinatal Cohort, according to geographical origin.

Results: Among 9245 pregnancies (in 7090 women), the proportion of African mothers increased from 12% in 1984–1986 to 64% in 2003–2004. African women had later access to care than French women, even in recent years (1997–2004). They more often discovered their HIV infection during pregnancy (40.6 vs. 11.5%, $P < 0.001$), started prenatal care in the third trimester (14.1 vs. 9.8%, $P < 0.001$) and started antiretroviral therapy after 32 weeks gestation (7.6 vs. 4.1%, $P < 0.001$). The association with late treatment initiation disappeared when adjusted for late HIV diagnosis and prenatal care (adjusted odds ratio 1.0, 95% confidence interval 0.7–1.4). African and French women did not differ in terms of access to highly active antiretroviral therapy, nor for substandard management such as vaginal delivery with uncontrolled viral load, lack of intrapartum and postpartum treatment or breastfeeding. The MTCT rate was higher for African than for French women receiving antiretroviral therapy (1.8 vs. 0.8%, $P = 0.02$), but the difference was no longer significant after adjustment for main transmission risk factors (adjusted odds ratio = 1.7, 95% confidence interval 0.8–3.7, $P = 0.17$). MTCT did not differ among 2110 term deliveries with maternal viral load less than 400 copies/ml, (0.8 vs. 0.6%, $P = 0.5$).

Conclusion: African immigrants more often had late HIV screening in pregnancy than French-born women, but had similar access to MTCT prevention, once the infection was diagnosed. © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2008, **22**:1503–1511

Keywords: access to care, Africans, epidemiology, HIV/AIDS, prevention of mother-to-child transmission, public health

[a]INSERM Unit 822, Le Kremlin-Bicêtre, [b]AP-HP, Hôpital Bicêtre, Epidemiology and Public Health Service, Le Kremlin-Bicêtre, [c]Université Paris 7, Paris, [d]AP-HP, Hôpital Louis Mourier, Gynecology and Obstetrics Department, Colombes, [e]AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Department of Infectious Diseases, [f]INSERM Unit 720, [g]INED, [h]AP-HP, Hôpital Robert Debré, Service de Pédiatrie Générale, [i]AP-HP, Hôpital Trousseau, Service d'Hématologie et d'oncologie pédiatrique, [j]AP-HP, Necker Hospital, Virology Department, Paris, [k]EA 3620, Université Paris Descartes 5, [l]AP-HP, Necker Hospital, Unité d'Immunologie Hématologie Pédiatrique, Paris, and [m]Université Paris-Sud 11, Faculté de Médecine Paris-Sud,Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Correspondence to Josiane Warszawski, INSERM, INED U822, 82, rue du Général Leclerc, 94 276 Le Kremlin Bicêtre cedex, France.

E-mail: josiane.warszawski@inserm.fr
Received: 21 November 2007; revised: 13 April 2008; accepted: 23 April 2008.

ISSN 0269-9370 © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Introduction

In Europe, many HIV infections have been diagnosed in immigrants from countries with generalized HIV epidemics [1,2]. Approximately 7000 new cases are diagnosed annually in France, of which 40% in women [1,3,4]. Half of these women emigrated from a sub-Saharan African country. Pregnancy is the most common reason for HIV diagnosis in sub-Saharan African women, whereas it is second, after clinical symptoms, among French-born women [3,5,6].

Strategies for prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV have resulted in a sharp decrease in the rate of MTCT, from 20% before 1994 [7] to less than 2% in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era in industrialized countries [8–13].

Optimal prevention of MTCT requires timely access to prenatal care and HIV management, as well as adherence to preventive measures. Universal voluntary HIV testing in the first trimester has been recommended in France since 1993 and national guidelines for HIV care and prevention of MTCT have been issued and regularly updated since 1997 [14]. The migratory and socio-economic context of many sub-Saharan Africans may be an obstacle to care and lead to delays in performing HIV screening and starting antiretroviral therapy (ART) [15]. Among HIV-infected persons, as well as in the general population, immigrants have been shown to live in much more precarious conditions [3,5,16–18], which may limit access to adequate healthcare structures. In addition, some African women may find it difficult to accept measures such as elective caesarean section or breastfeeding for financial reasons, cultural barriers or risk of stigmatization in the family and social network. Moreover, clinicians may anticipate such difficulties by offering simplified, but less optimal, prevention strategies.

Our objective was to compare indicators of access to prevention of MTCT as well as the rate of transmission between sub-Saharan African and French mothers enrolled in the French Perinatal Cohort (EPF) since 1984.

Materials and methods

Study population

All human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected women enrolled in the French Perinatal HIV cohort (EPF – ANRS CO1-CO11) were included in this study if they delivered in mainland France between 1984 and 2004.

EPF has prospectively collected data on HIV-infected pregnant women and their children in 96 centers throughout France since 1984. Informed consent was obtained from all mothers. Semestrial clinical and biologic examinations were collected since birth to 18 years for infected children and to 24 months for the others. No specific recommendations for obstetrical and HIV care was made, but investigators were encouraged to follow current French guidelines for prevention of MTCT [14]. The cohort study was approved, according to French laws, by the Cochin Hospital Institutional Review Board and the French database watchdog commission (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Variables

Geographical origin was categorized as French for mothers from mainland France, and African for women born in sub-Saharan Africa. We recorded age, intravenous drug use, date of HIV diagnosis, obstetrical characteristics, strategies used for prevention of MTCT (date of initiation, duration and type of prepartum, perpartum and neonatal ART, mode of delivery, breastfeeding), and maternal plasma HIV-1 RNA and CD4 cell counts closest to the delivery. An infant was considered as infected if HIV-1 was detected by virological tests done on sites on two separate samples as previously reported [8] or if anti-HIV-1 antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and western blot persisted after 18 months. An infant was considered as uninfected when tested negative on two separate samples, or, if serology was negative after 18 months.

Late access to MTCT prevention was defined as HIV diagnosis or booking at the maternity in the last gestational trimester (after 28 weeks). We defined five situations as substandard care which were clearly contrary to guidelines as early as 1994: no ART during pregnancy, starting ART after 32 weeks gestational age, no intrapartum prophylaxis (intravenous zidovudine or nevirapine), no neonatal prophylaxis and breastfeeding. Elective cesarean section was not recommended until 1997, recommended systematically from 1998 to 2002, and then recommended for women with detectable (>400 copies/ml) plasma viral load since 2002. Use of HAART was restricted to women requiring therapy for their own health from 1997 to 2000, was recommended as MTCT prevention for women whose viral load was over 10 000 copies/ml from 2000 to 2004, and for all women since mid-2004. Two attitudes remained contrary to the guidelines throughout all periods since 1997: zidovudine monotherapy when the viral load was higher than 10 000 copies/ml and vaginal delivery when the viral load was above 400 copies/ml or in case of zidovudine monotherapy. We also studied neonatal outcomes such as stillbirths, neonatal deaths, lack of HIV diagnosis and length of follow-up.

Statistical analysis

Changes in the proportion of women from sub-Saharan Africa among those enrolled in EPF over the 1984–2004

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

study period were estimated using the chi-squared test for trends. We then compared African and French mothers concerning demographic, medical and obstetrical characteristics, and substandard care. We excluded, from comparisons, the 1032 mothers from other countries, including French Caribbean or other Caribbean nations, Guyana, North Africa, Europe, or Asia. Comparisons were conducted overall and in each of four different periods, according to major changes in standards of ART: before 1994, between 1994 and 1996, 1997–2000, and from 2001 to 2004. As a quarter of mothers were enrolled in the cohort at least twice for successive pregnancies (mean number of 2.1 births per woman), we considered only the last pregnancy globally, and for each period.

Percentages were estimated with 95% confidence intervals (CI), and medians with interquartile range. We used the chi-squared test or two-sided Fisher exact test to compare percentages, and Student *t* test or Wilcoxon test to compare means of continuous variables.

A multivariate analysis was conducted for the HAART era, 1997–2004. Logistic regressions were performed for various dependent variables: late HIV diagnosis, late booking, substandard care as defined above, HAART use (vs. no HAART), and maternal viral load near delivery (less than 400 copies/ml vs. equal or higher), low CD4 cell count (less than 200 cells/μl). Adjusted odds ratios (aORs) associated with geographical origin (African vs. French) were then compared with crude ORs. Bivariate models were first performed to study specifically: the role of late access to diagnosis for the relation between geographical origin and late initiation of ART, the confounding role of year of delivery for the relation between geographical origin and HAART use, the role of late initiation of ART for the relation between geographical origin and virological success near delivery. The final models for each dependent variable were adjusted for parity, year of delivery and all potential confounding variables indicated in tables.

For the analysis concerning mother-to-child HIV transmission, we restricted the population to women receiving ART during pregnancy, who delivered between 1997 and 2004 and whose infant's HIV infection status was determined.

Statistical analyses were performed using SAS (version 9.1; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) [19].

Results

General characteristics

Overall, 7090 HIV-1-infected mothers, representing 9245 pregnancies delivering in mainland France were included: 3292 mothers came from sub-Saharan Africa, 2766 from mainland France, and 1032 mothers from other geographical areas. Between 1984 and 2004, the proportion of African pregnancies was 48.8% (4507/9245). It increased from 11.8% in 1984–1986 to 45.4% in 1996–1998 and 64.0% in 2002–2004, with a parallel trend in primiparas (Fig. 1). The main countries of origin were Cote d'Ivoire (30.9%), the Congos (28.5%), Cameroon (9.3%), Mali (7.2%), Senegal (3.3%), Central African Republic (2.5%), Angola (2.3%), Guinea (2.0%), Togo (2.0%) and Ghana (1.9%).

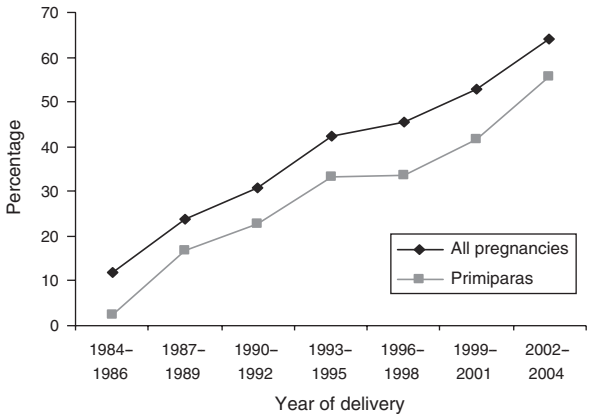


Fig. 1. Evolution of the proportion of pregnancies in sub-Saharan African immigrants in the ANRS EPF, 1984–2004.

Compared with French mothers, Africans tended to be younger, more often multiparous (19.5 vs. 5.6%, respectively; $P < 0.0001$) and rarely were injecting drug users (0.1 vs. 5.1%, respectively; $P < 0.0001$). Gestational age at delivery was similar in both groups (median 38 weeks). Trends for maternal characteristics in both groups are presented in Table 1. Median follow-up and neonatal mortality were similar in African and French mothers.

Access to HIV screening and booking at obstetrical care center

There was a significant decrease over time in the proportion of women who started their pregnancy without knowing their HIV status, received HIV screening or booked at the maternity center in the third trimester, in African as well as French mothers (Table 1). However, these situations all remained more frequent in African than in French women. In the period 1997–2004, HIV infection was diagnosed in the third trimester in 6.8% of African women, vs. 1.2% of French women ($P < 0.001$) (Table 3). Late HIV diagnosis remained significantly associated with geographical origin after adjustment for period, maternal age, drug use and parity (OR = 7.1, 95% CI 4.2–12.0). Late booking occurred in 14.1% of Africans vs. 9.8% of the French ($P < 0.001$), but was 8.9% in both African and French mothers diagnosed with HIV before 28 gestational weeks. The association between late booking and geographical origin disappeared when adjusting for late HIV diagnosis.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 1. Characteristics of HIV-infected pregnant women according to geographical origin and period of delivery in the French ANRS EPF cohort (last pregnancy for each period).

	Before 1994			1994–1996			1997–2000			2001–2004		
	African immigrants $n=539$	French born $n=1110$	P	African immigrants $n=480$	French born $n=420$	P	African immigrants $n=1099$	French born $n=825$	P	African immigrants $n=1971$	French born $n=798$	P
Maternal age (median)	28	27	0.002	28	29	0.21	30	31	<0.001	30	34	<0.001
Parity (%)												
Primipara	39.1	67.0	<0.001	31.3	52.4	<0.001	30.2	56.2	<0.001	31.1	51.1	<0.001
1 or 2	48.3	29.4		50.1	40.4		51.1	38.4		49.8	42.6	
3 or more	12.6	3.6		18.6	7.2		18.7	5.4		19.1	6.3	
Injecting drug use (%)												
Yes	0.0	13.7	<0.001	0.2	10.3	<0.001	0.4	7.3	<0.001	0.2	5.6	<0.001
Timing of HIV diagnosis (%)												
Before pregnancy	26.1	51.2	<0.001	49.2	80.4	<0.001	55.8	86.5	<0.001	60.6	90.7	<0.001
1st–2nd trimester	52.7	31.1		40.5	15.7		37.3	11.6		32.9	8.4	
3rd trimester (≥28 weeks)	21.2	17.7		10.3	3.9		6.9	1.9		6.5	0.9	
Gestational age at booking (%)												
0–13 weeks	24.6	29.1	0.2	32.1	47.4	<0.001	38.4	58.4	<0.001	38.4	60.3	<0.001
14–27 weeks	43.2	40.3		46.0	35.7		46.9	30.9		48.1	30.2	
≥28 weeks	32.2	30.6		21.9	16.9		14.7	10.6		13.5	9.5	
Gestational age at delivery in primiparas (%)												
<32 weeks	2.7	1.3	0.1	2.7	1.5	0.6	2.1	2.0	0.3	3.9	2.2	0.3
32–36 weeks	5.3	9.1		5.4	7.4		10.0	13.9		13.9	13.8	
≥37 weeks	92.0	89.6		91.9	91.4		87.8	84.1		82.2	84.0	
Maternal CD4 cell count at delivery, cell/μl (%)												
≥350	58.6	77.7	<0.001	58.3	70.4	0.002	60.1	73.7	<0.001	63.5	77.5	<0.001
200–350	20.9	13.7		24.6	16.7		24.6	19.4		24.5	16.3	
<200	20.5	8.6		17.1	12.9		15.3	6.9		12.0	6.2	
Maternal HIV RNA at delivery, copies/ml (%)												
<400	ND			ND			52.9	55.2	0.6	70.5	76.5	0.004
400–10 000							34.4	33.4		21.7	18.2	
≥10 000							12.7	11.5		7.8	5.3	
Gender of child (%)												
Male	51.9	53.4	0.6	52.7	49.5	0.3	52.1	52.6	0.8	51.4	50.7	0.8

ND, no data.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 2. HIV mother-to-child prevention and follow-up of children according to geographical origin and year of delivery in the French ANRS EPF cohort.

	1994–1996			1997–2000			2001–2004		
	African immigrants	French born	*P*	African immigrants	French born	*P*	African immigrants	French born	*P*
All (%)	$n=480$	$n=420$		$n=1099$	$n=825$		$n=1971$	$n=798$	
Lack of ART during pregnancy	15.8	14.9	0.7	3.8	2.3	0.06	3.1	2.3	0.23
Lack of intrapartum treatment	21.3	17.4	0.1	7.6	6.4	0.3	4.6	4.9	0.7
Lack of neonatal prophylaxis	10.6	13.1	0.2	1.6	1.3	0.6	1.4	1.6	0.8
Breastfeeding	0.9	0.7	0.8	1.1	0.1	0.01	0.2	0.3	1.0
Among mothers receiving ART during pregnancy (%)	$n=404$	$n=355$		$n=1048$	$n=797$		$n=1894$	$n=770$	
Late initiation of ART in treated women (≥33 SA)	12.9	7.6	0.02	10.1	4.9	<0.001	6.6	3.9	0.008
ART started before the pregnancy	9.8	11.5	0.5	25.4	46.0	<0.001	27.8	44.9	<0.001
Monotherapy despite viral load >10 000 copies/ml	18.4	29.1	0.2	3.9	2.6	0.1	1.6	0.9	0.2
Vaginal delivery despite viral load >400 copies/ml	59.2	51.8	0.5	13.4	12.1	0.4	3.8	2.9	0.3
Vaginal delivery despite viral load >1000 copies/ml	51.0	50.0	0.9	9.5	8.7	0.6	2.5	1.6	0.2
HAART during pregnancy				22.1	21.5	0.73	64.1	62.6	0.45
Follow-up of child									
Infant mortality (%)									
Stillbirth	0.8	0.2	0.4	0.5	0.5	1.0	0.8	0.3	0.2
Neonatal death (<30 days)	0.8	0.0	0.1	0.2	0.0	0.5	0.3	0.1	0.7
Child death (≥30 days)	1.0	1.7	0.6	0.8	0.2	0.1	0.3	0.4	0.7
Median follow-up for children (months)	18.2	18.4	0.4	18.4	18.5	0.5	18.1	18.9	0.1

ART, antiretroviral therapy; HAART, highly active antiretroviral therapy.

Lack of antiretroviral therapy or late initiation during pregnancy

The proportion of women without ART during the pregnancy rapidly decreased from 15.6% in 1994–1996 to around 3.0% in the period 1997–2004 (Table 2). Between 1997 and 2004, the proportion was higher in African than in French women, especially in primiparas: 4.2 vs. 1.2%, $P<0.05$. Among mothers who received ART, it was started after 32 gestational weeks in 7.6% of Africans vs. 4.1% of French women, $P<0.001$ (Table 3).

Lack of ART was strongly associated with gestational age at HIV diagnosis and booking at the obstetrical center. During the period 1997–2004, the proportion of mothers who did not receive ART was 29.1% when HIV was diagnosed in the third trimester, 7.9% when it was diagnosed earlier but booking occurred in the third trimester, and 1% among women whose HIV diagnosis and booking took place in the first or second trimester. After adjustment in bivariate models (Table 3), African and French women did not differ for lack of ART (aOR 0.8, 95% CI 0.5–1.3) and for late initiation of ART (aOR 1.0, 95% CI 0.8–1.5). Adjustment for additional variables did not change the odds ratios.

Zidovudine monotherapy and vaginal delivery despite poor viral control

Among women whose last viral load before delivery was at least 10 000 copies/ml, the proportion receiving zidovudine monotherapy decreased from 20.6% in 1997 to 10% in 2004 ($P<0.001$), with no difference between African and French women. This situation involved fewer than 2% of the study population. The proportion of mothers who delivered vaginally despite a viral load equal to or above 400 copies/ml was also similar in both groups (7.5%) (Table 3).

ORs adjusted for birth period, maternal age, parity, time at booking, time at ART initiation, and CD4 cell counts were similar to crude ORs, not significantly different from one.

Highly active antiretroviral therapy use and virologic success at delivery

The proportion of mothers who received HAART during pregnancy increased from 1.6% in 1997 to 74.1% in 2004 ($P<0.001$). During this period, it was higher in African than in French women (52.8 vs. 43.9%, OR 1.4, 95% CI 1.3–1.6). This association was explained by the increase in enrollment of African mothers over time. Stratifying by each period of delivery, the proportion receiving HAART was similar in African and French women. The aOR declined to 1.0 (0.8–1.1), after adjustment for year of delivery. The proportion with an undetectable viral load (<400 copies/ml) was the same in African and French women (65.0 vs. 66.6%; aOR 0.9, 95% CI 0.7–1.0, $P=0.5$). However, the CD4 cell counts at delivery were lower in African compared with French women, even after adjusting for gestational age at ART initiation and viral load at delivery (aOR 2.5, 95% CI 1.9–3.3, $P<0.001$) (Table 3).

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 3. Adjusted odds ratio associated with geographical origin for various care practices related to mother-to-child strategies in the period 1997–2004 (last pregnancies).

	Univariate analysis				Bivariate logistic regression model		Multivariate logistic regression model	
Dependent variables	African immigrants % (*n*)	French born % (*n*)	Crude OR (95% CI)	*P*	Adjusted OR (95% CI)	*P*	Adjusted OR (95% CI)	*P*
Late HIV diagnosis >28 weeks	6.8 (183)	1.2 (18)	5.9 (3.6–9.5)	<0.001	–		7.1 (4.2–12.0)[0,4,5]	<0.001
Late booking at obstetrical center ≥28 weeks	14.1 (376)	9.8 (141)	1.5 (1.2–1.9)	<0.001	1.0 (0.8–1.3)[1]	0.99	1.1 (0.9 -1.4)[0,1,4,5]	0.46
Lack of ART during pregnancy	3.4 (93)	2.4 (35)	1.5 (1.0–2.2)	0.06	0.8 (05–1.3)[1,2]	0.4	0.8 (0.5–1.4)[0,1,2,4,5]	0.58
Late initiation of ART >32 weeks	7.6 (197)	4.1 (59)	1.9 (1.4–2.6)	<0.001	1.0 (0.8–1.5)[1,2]	0.7	1.0 (0.7–1.4)[0,1,2,4,5]	0.8
Zidovudine monotherapy despite viral load ≥10 000 copies/ml	2.1 (53)	1.6 (22)	1.3 (0.8–2.2)	0.3			1.2 (0.7–2.1)[0,3,4,6]	0.54
HAART during the pregnancy	52.8 (1373)	43.9 (625)	1.4(1.3–1.6)	<0.001	1.0 (0.8–1.1)[0]	0.83	1.1 (1.0–1.4)[0,1,2,4,6]	0.15
Viral load at delivery <400 copies/ml	65.0 (1677)	66.6 (941)	0.9 (0.8–1.1)	0.30	0.9 (0.7–1.0)[3]	0.58	1.0 (0.8–1.2)[0,3,4,6,8]	0.97
CD4 cell count at delivery <200 cells/μl	12.9 (337)	6.8 (96)	2.0 (1.6–2.6)	<0.001	2.3 (1.8–3.0)[3]	<0.001	2.5 (1.9–3.3)[0,3,4,7,9]	<0.001
Lack of elective cesarean despite viral load ≥400 copies/ml	7.3 (187)	7.8 (110)	0.9 (0.7–1.2)	0.5			1.0 (0.7–1.3)[0,3,4]	0.86
Lack of intrapartum ZDV	5.6 (152)	5.8 (85)	1.0 (0.7–1.3)	0.81		–	0.9 (0.7–1.2)[0,4,8,10]	0.51
Lack of 6 weeks neonatal prophylaxis	1.5 (39)	1.5 (22)	1.0 (0.6–1.6)	0.90			0.8 (0.4–1.5)[0,4,8,10]	0.50
Breastfeeding	0.5 (12)	0.2 (3)	2.3 (0.6–8.0)	0.28			1.5 (0.3–8.4)[0,4,8,10]	0.6
Transmission rate among treated mothers								
All	1.8 (43)	0.8 (10)	2.3 (1.1–4.6)	0.02	1.9 (0.9–3.8)[3]	0.08	1.7 (0.8–3.7)[0,3,4,6,7,8,9,10,11,12]	0.17
Term delivery	1.6 (33)	0.7 (7)	2.5 (1.1–5.6)	0.03	2.0 (0.9–4.6)[3]	0.10	1.7 (0.7–4.2)[0,3,4,6,7,9,10,11,12]	0.23
Term delivery with viral load <400 copies/ml	0.8 (11)	0.6 (4)	1.4 (0.5–5.0)	0.54			1.0 (0.3–3.4)[0,3,4,6,9,11]	0.95

Adjusted variables: 0, year of delivery; 1, time at HIV diagnosis; 2, time at booking obstetrical center; 3, time at starting ARV; 4, maternal age and parity; 5, intravenous drug use; 6, CD4 cell count; 7, viral load; 8, gestational age at delivery; 9, type of ART; 10, mode of delivery; 11, lack of antenatal ART; 12, lack of perpartum ART; 13, lack of postnatal ART. ART, antiretroviral therapy; CI, confidence interval; HAART, highly active antiretroviral therapy; OR, odds ratio; ZDV, zidovudine.

Perpartum and neonatal prophylaxis, breastfeeding and infant follow-up

African and French mothers did not differ according to lack of intrapartum zidovudine (5.8%), lack of neonatal prophylaxis (1.5%), nor for the proportion of breastfeeding (0.4%), both in univariate and multivariate analyses (Table 3).

Mother-to-child transmission

Among mothers who received ART during pregnancy, the overall MTCT rate was 1.5% in the period 1997–2004. It was higher in African women 1.8% (43/2348) than in French women 0.8% (10/1232) ($P = 0.016$), with a crude OR of 2.3 (95% CI 1.1–4.6). The overall difference remained for mothers with CD4 cell counts above 350 cells/μl: 1.5 vs. 0.7%, crude OR 2.4 (95% CI 1.0–5.8); $P = 0.06$. The difference was no longer significant after adjusting for parity, maternal age, CD4 cell count, viral load, gestational age at delivery, antepartum, intrapartum and neonatal prophylaxis (OR 1.7; 95% CI 0.8–3.7, $P = 0.17$). There was no difference between African and French women among the 2110 mothers who had full-term deliveries (≥37 weeks) with a viral load less than 400 copies/ml (0.8 vs. 0.6%, respectively; $P = 0.5$).

Discussion

The proportion of pregnancies in mothers from sub-Saharan Africa increased from 12% in 1984–1986 to 64% in 2003–2004 in the EPF cohort. We found that, in comparison with French-born mothers, immigrants from sub-Saharan African countries had more delayed access to HIV testing and care, whatever period was considered. The proportion of women who were unaware of their HIV status before becoming pregnant was higher in African than in French women. Moreover, among women who discovered their HIV status during the pregnancy, screening was done later in African mothers. Furthermore, after HIV diagnosis, the booking visit in the maternity occurred later in African than in French women. Late access to diagnosis or to care accounted for the higher rate of late initiation of ART during pregnancy in African than in French women. The relation between delays in screening and treatment initiation has also been reported in an American survey [20]. A higher rate of late diagnosis has been observed in contexts other than pregnancy among immigrants in several European countries [2,3,5,21]. We could not study whether this was related to the time since arrival in France, as this date was not recorded.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Precarious housing, poverty and poor literacy are more frequent among HIV-infected immigrants than French natives [17,18,22]. We found that despite these obstacles, once women from sub-Saharan Africa accessed obstetrical care and HIV diagnosis, they benefited from the same prevention strategies as French women and were no more likely to be undertreated. Follow-up and care for children were similar in both groups. Contrary to widespread beliefs, and in contrast with practices in Africa, African women delivering in France did not have a lower rate of elective cesarean section than French women, and cases of breastfeeding were exceptional. We previously showed that geographic origin was not associated with lack of antiretroviral prophylaxis in the period 1996–1999 [23]. Only one other report investigated the relationship between geographical origin and MTCT and found no association between race/ethnicity and use of antiretroviral prophylaxis or elective cesarean section when indicated [20]. In nonpregnant patients, some European studies reported that access to ART following HIV diagnosis was equivalent in immigrant and natives [21,24].

Uncontrolled viral load is the major risk factor for MTCT [8,9,25–33]. In our study, African origin was not associated with a higher viral load at delivery during the period 1997–2004. This contrasts with findings from the United States where black or Hispanic mothers had higher viral loads at delivery than white mothers [20]. The CD4 cell count at delivery was lower in African compared with French mothers in EPF, and the difference remained significant after adjustment for delay in starting ART and for viral load at delivery. Lower CD4 counts at diagnosis or treatment initiation in HIV-infected patients originating from Africa was found in several European cohorts [22,24,34–38]. The reason for the difference of CD4 level according to the geographical origin and its impact on virological response to treatment is unclear [22,34,38–40]. Although the overall MTCT rate was higher in African than French women enrolled in EPF, lower CD4 cell counts did not account for this difference, the transmission rate remained higher in African than in French mothers who delivered with more than 350 cells/μl. The association was no longer statistically significant, however, when adjusting for delay at starting ART, gestational age, plasma viral load and CD4 cell count at delivery. Moreover, the MTCT rate was under 2% in both treated populations in the 1997–2004 period, and did not differ between French and African women who term delivered with a viral load less than 400 copies/ml, as we reported previously [8]. Thus, our findings do not support the hypothesis that genetic susceptibility or HIV subtypes, associated with geographical origin may play a major role in MTCT when the viral load at delivery is controlled. However, we cannot exclude that, among mothers with uncontrolled viral load, differences in viral resistances or subtypes, not collected routinely in the EPF cohort, may partly explain the higher transmission rate in mothers originating from sub-Saharan Africa.

Our results are encouraging as, once HIV diagnosis is made, MTCT prevention is similar in French and sub-Saharan Africa women delivering in France. Such results are likely owing to our universal free access to care for HIV infection and antenatal care, also offered to immigrants with nonregular status until recently. It thus appears important to maintain such access in a context of illegal immigration. Further efforts should be made to extend timely access to HIV screening and obstetrical care for all women, including recent immigrants.

Acknowledgements

C.J. realized the statistical analysis and contributed to conception, interpretation of data and drafting the article. L.M. and R.T. contributed to conception, design and drafting the paper. J.L.C. and J.-P.T. contributed to acquisition of data, analysis and interpretation. A.F., C.D., C.R. and S.B. contributed to conception, design and interpretation. J.W. is the principal investigator of the EPF and was responsible for the whole scientific process of this study. All authors revised the paper and approved the final version.

This study was supported by the French National Agency for AIDS Research (ANRS), Paris, France. We thank Valerie Benhammou, Karima Hamrene, Yassine Benmebarek, Aziz Diop, Nancy Zeller, Corinne Laurent, Elisa Ramos, Marlène Peres, Thierry Wack, Leila Boufassa, Paulette Huynh and Robert Murphy.

The following persons and institutions participated in the ANRS French Perinatal Cohort:

Hôpital d'Aix en Provence* (Tadrist B.); Hôpital Nord, Amiens (Schmit J.L., Horlé B.); Hôpital d'Angers (Fournié A.); Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil (Brault D.); Hôpital Paris La Roseraie*, Aubervilliers (Rozan M.A.); Hôpital Robert Ballanger, Aulnay (Zakaria A.); Hôpital Saint Claude, Basse-Terre* (Sibille G.); Hôpital de Bastia (Pincemaille O.); Hôpital de la Côte Basque, Bayonne (Cayla C.); Clinique du Blanc Mesnil* (Balde P.); Hôpital Saint Jacques, Besançon (Estavoyer J.M.); Hôpital Avicenne, Bobigny (Bentata M.); Hôpital Jean Verdier, Bondy (Lachassine E., Rodrigues A.); Hôpital Pellegrin, Bordeaux (Roux D., Douard D.); Hôpital Ambroise Paré*, Boulogne Billancourt (Zenaty D.); Hôpital Clémenceau, Caen (Brouard J.); Hôpital André Rosemon, Cayenne (Elenga N.); Hôpital Beaujon*, Clichy (De Curtis A.); Hôpital de Creil (Kingue-Ekollo

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

C.); Hôpital Intercommunal, Créteil (Garrait V., Lemerle S., Pichon C.); Hôpital Béclère, Clamart (Chambrin V., Labrune P., Clech L.); Hôpital Louis Mourier, Colombes (Crenn-Hebert C., Floch-Tudal C.); Hôpital de Compiègne* (Lagrue A.); Hôpital d'enfants, Dijon (Reynaud I.; Martha S.); Hôpital de Dourdan* (Ercoli V.); Hôpital de Dreux* (Denavit M.F.); Hôpital des Feugrais*, Elbeuf (Lahsinat K.); Hôpital Intercommunal, Evreux (Touré K.); Hôpital Francilien Sud, Evry-Corbeil (Devidas A., May A., Granier M.); Hôpital de Fontainebleau (Routier C.); Hôpital Victor Fouche, Fort de France (Hatchuel Y.); Hôpital de Gonesse* (Balde P.); Hôpital Jean Rostand, Ivry (Jault T.); Hôpital de Lagny (Chalvon Demersay A.); Hôpital du Lamentin* (Monlouis M.); Hôpital Les Oudairies, La Roche sur Yon (Perré P); Hôpital de La Seyne sur Mer (Chamouilli J.M.); Hôpital Louis Domergue, La Trinité* (Hugon N.); Hôpital André Mignot, Le Chesnay (Hentgen V., Messaoudi F.); Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (Peretti D., Fridman S); Hôpital Jeanne de Flandres, Lille (Mazingue F., Hammou Y.); Hôpital Dupuytren*, Limoges (De Lumley L.); Hôpital de Longjumeau (Seaume H.); Hôpital Hôtel Dieu-Hôpital Debrousse, Lyon (Cotte L., Kebaïli K.); Hôpital François Quesnay, Mantes La Jolie (Doumet A.); Hôpital la Conception, Marseille (Cravello L., Thuret I.); Hôpital de Meaux (Karaoui L.); Hôpital de Meulan* (Seguy D.); Hôpital Marc Jacquet, Melun (Le Lorier B.); Hôpital Intercommunal, Montfermeil (Talon P.); Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier (Benos P., Lalande M.); Hôpital Intercommunal, Montreuil (Heller-Roussin B.); Maternité Régionale A. Pinard, Nancy (Hubert C.); Hôpital de Nanterre* (Karoubi P.); Hôpital de Nantes (Reliquet, V., Brunet-François C.); Hôpital de Neuilly sur Seine* (Berterottiere D.); Hôpital l'Archet-Fondation Lenval, Nice (Monpoux F., Bongain A., Deville A.); Hôpital Caremeau, Nîmes (Dendale J.); Hôpital Orléans (Arsac P.); Hôpital d'Orsay (De Gennes C.); Hôpital Bichat, Paris (Matheron S., Batallan A.); Hôpital Boucicaut*, Paris (Lafay Pillet M.C.); Hôpital Cochin-Port Royal, Paris (Firtion G., Pannier A); Hôpital Lariboisière, Paris (Ciraru-Vigneron N.); Hôpital des Métallurgistes*, Paris (Rami M.); Institut Mutualiste Montsouris*, Paris (Carlus Moncomble C.); Hôpital Necker, Paris (Parat S., Blanche S., Rouzioux C.); Hôpital Notre Dame du Bon Secours, Paris (Ayral D.); Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris (Tubiana R.); Hôpital Robert Debré, Paris (Levine M., Faye A., Ottenwalter A.); Hôpital Rothschild, Paris (Wallet A.); Hôpital Saint-Antoine, Paris (Carbonne B.); Hôpital Hôpital Saint Michel, Paris (Aufrant C.); Hôpital Tenon, Paris (Lebrette M.G.); Hôpital Trousseau, Paris (Dollfus C.); Hôpital Marechal Joffre, Perpignan (Medus M.); Hôpital Les Abymes, Pointe-à-Pitre (Bataille H.); Hôpital de Poissy-Saint-Germain en Laye* (Rousset M.C.); Hôpital René Dubos, Pontoise (Mouchnino G.); Hôpital Américain, Reims (Munzer M.); Hôpital Charles Nicolle, Rouen (Brossard V.); Hôpital de Saint-Denis (Allemon M.C., Ekoukou D., Khuong M.A.); Hôpital Nord, Saint Etienne (Billiemaz K.); Hôpital de Saint Martin (Bissuel F.); Hôpital Esquirol*, Saint-Maurice (Robin M.); Hôpital de Sèvres* (Segard L.); Hôpital de Haute Pierre-Hôpital Civil, Strasbourg (Partisani M., Favreau, J. J, Entz-Werle N.); C.M.C. Foch, Suresnes* (Botto C.); Hôpital Chalucet,Toulon (Hittinger G.); Hôpital La Grave, Toulouse (Berrebi A., Tricoire J.); Hôpital Bretonneau, Tours (Besnier J.M.); Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy (Neimann L.); Hôpital Paul Brousse*,Villejuif (Dussaix E.); Hôpital de Villeneuve Saint Georges (Guillot F., Chacé A.).

* sites not active currently

References

1. Hamers F, Devaux I, Alix J, Nardone A. **HIV/AIDS in Europe: trends and EU-wide priorities.** *Eurosurveillance* 2006; **11**:; E061123.1.
2. Sinka K, Mortimer J, Evans B, Morgan D. **Impact of the HIV epidemic in sub-Saharan Africa on the pattern of HIV in the UK.** *Aids* 2003; **17**:1683–1690.
3. Institut de Veille Sanitaire. **The fight against HIV/AIDS and sexually transmitted infections in France. 10 years of surveillance, 1996–2005**. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007:155.
4. Semaille C, Barin F, Cazein F, Pillonel J, Lot F, Brand D, *et al*. **Monitoring the dynamics of the HIV epidemic using assays for recent infection and serotyping among new HIV diagnoses: experience after 2 years in France.** *J Infect Dis* 2007; **196**:377–383.
5. Calvez M, Semaille C, Fierro F, Laporte A. **Patients from sub-Saharan countries with late access to HIV care: results from the 'Retard survey', France, Nov. 2003–Aug. 2004.** *BEH* 2006; **31**:227–229.
6. Lot F, Larsen C, Valin N, Gouezel P, Blanchon T, Laporte A. **Sociomedical access of HIV infected patients from sub-Saharan countries followed in hospitals of the Ile de-France region, 2002.** *BEH* 2004; **5**:17–20.
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, *et al*. **Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.** *N Engl J Med* 1994; **331**:1173–1180.
8. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, *et al*. **Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort.** *AIDS* 2008; **22**:289–299.
9. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, *et al*. **Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **29**:484–494.
10. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, *et al*. **Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1.** *JAMA* 2001; **285**:2083–2093.
11. European Collaborative Study. **Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy**. *Clin Infect Dis* 2005; **40**:458–465.
12. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, *et al*. **Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml.** *J Infect Dis* 2001; **183**:539–545.
13. Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL, *et al*. **Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA.** *BMC Infect Dis* 2007; **7**:60.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

14. Yeni P. *Management of HIV-infected patients*. Paris: Flammarion; 2006.
15. Wood E, Montaner J, Chan K, Tyndall M, Schechter M, Bangsberg D, *et al*. **Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996.** *AIDS Care* 2002; **16**:2065–2072.
16. Dray-Spira R, Lert F. **Living and working with HIV in France in 2003: results from the ANRS-EN12-VESPA Study.** *Aids* 2007; **21 (Suppl 1)**:S29–S36.
17. Lert F, Obadia Y, VESPA E. **How are living HIV-infected persons in France?** *Population et sociétés* 2004; 406.
18. Chee CC, Mortier E, Dupont C, Bloch M, Simonpoli AM, Rouveix E. **Medical and social differences between French and migrant patients consulting for the first time for HIV infection.** *AIDS Care* 2005; **17**:516–520.
19. Sas Institute. *SAS user's guide: basics*. 9th ed. Cary, NC: SAS Institute Inc. 2006.
20. Cunningham CK, Balasubramanian R, Delke I, Maupin R, Mofenson L, Dorenbaum A, *et al*. **The impact of race/ethnicity on mother-to-child HIV transmission in the United States in Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 316.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **36**:800–807.
21. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. **HIV disease among immigrants coming to Italy from outside of the European Union: a case-control study of epidemiological and clinical features.** *Epidemiol Infect* 2001; **127**:527–533.
22. Dray-Spira R, Spire B, Heard I, Lert F. **Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV: results from the ANRS-EN12-VESPA Study.** *AIDS* 2007; **21 (Suppl 1)**:S5–S12.
23. Mayaux MJ, Teglas JP, Blanche S. **Characteristics of HIV-infected women who do not receive preventive antiretroviral therapy in the French Perinatal Cohort.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **34**:338–343.
24. Staehelin C, Rickenbach M, Low N, Egger M, Ledergerber B, Hirschel B, *et al*. **Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study: access to antiretroviral therapy, disease progression and survival.** *AIDS* 2003; **17**:2237–2244.
25. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, Mandelbrot L, Ciraru-Vigneron N, *et al*. **Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group.** *J Infect Dis* 1997; **175**:172–175.
26. Recommendations PHSTF. *Use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal hiv-1 transmission in the United States*. 2005. http://aidsinfo.nih.gov/
27. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, *et al*. **Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.** *N Engl J Med* 1996; **335**: 1621–1629.
28. Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, *et al*. **Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand.** *N Engl J Med* 2004; **351**:217–228.
29. Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup RA, Muldoon M, Macken C, *et al*. **Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant.** *Nat Med* 1997; **3**:549–552.
30. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ, *et al*. **Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load.** *JAMA* 1996; **275**:599–605.
31. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, *et al*. **Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group.** *N Engl J Med* 1999; **341**:394–402.
32. The European Collaborative Study. **Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one**. *AIDS* 1999; **13**:1377–1385.
33. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, *et al*. **Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team.** *N Engl J Med* 1999; **341**:385–393.
34. Meyer L, Chaix ML, Deveau C, Venet A, Pacanowski J, Nagy S, *et al*. **Low CD4 T cell counts in sub-Saharan African patients with primary HIV-1 infection enrolled in the ANRS PRIMO Cohort**. 4th *IAS Conference*. Sydney 2007.
35. Nellen J, Wit F, De Wolf F, Jurriaans S, Lange J, Prins J. **Virologic and immunologic response to highly active antiretroviral therapy in indigenous and nonindigenous HIV-1-infected patients in the Netherlands.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **36**:943–950.
36. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen C, Tauris P, Moller A, *et al*. **The effect of race/ethnicity on the outcome of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus type 1-infected patients.** *Clin Infect Dis* 2002; **35**:1541–1548.
37. Bunders M, Thorne C, Newell ML. **Maternal and infant factors and lymphocyte, CD4 and CD8 cell counts in uninfected children of HIV-1-infected mothers.** *AIDS* 2005; **19**:1071–1079.
38. Frater A, Dunn D, Beardall A, Ariyoshi K, Clarke J, McClure M, Weber J. **Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy.** *AIDS* 2002; **16**:1139–1146.
39. Kassu A, Tsegaye A, Petros B, Wolday D, Hailu E, Tilahun T, *et al*. **Distribution of lymphocyte subsets in healthy human immunodeficiency virus-negative adult Ethiopians from two geographic locales.** *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; **8**:1171–1176.
40. Smith C, Sabin C, Youle M, Kinloch-de Loes S, Lampe F, Madge S, *et al*. **Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy.** *J Infect Dis* 2004; **190**:1860–1868.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

8- Non divulgation du statut VIH au père de l'enfant : contexte et rôle sur la prise en charge des femmes enceintes

Ce travail a fait l'objet d'un article publié (fin du chapitre) :

Jasseron C., Mandelbrot L., Dollfus C., Trocmé N., Tubiana R., Teglas J.P., Faye A., Rouzioux C., Blanche S., Warszawski J. **Non disclosure of a pregnant woman's HIV status to her partner is associated with non-optimal prevention of mother-to-child transmission** *Aids and Behavior* 2011 , DOI

Contexte

Le maintien du secret de son statut VIH par une femme enceinte vis-à-vis de son entourage, et tout particulièrement du père de l'enfant à naître, peut représenter un obstacle pour prendre un traitement antirétroviral quotidien si celui-ci vit avec elle. Il faut éventuellement pouvoir justifier une césarienne programmée et l'absence d'allaitement maternel, ce qui peut être difficile pour les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne. En outre, il faut pouvoir justifier le suivi spécifique du nourrisson avec une prophylaxie post-natale de zidovudine de quatre à six semaines et des tests de dépistage du VIH régulièrement effectués. L'équipe médicale peut ainsi être amenée à répondre aux questions du père, s'il partage l'autorité parentale, sans trahir le statut VIH de la mère si elle ne l'a pas révélé.

Une revue de la littérature sur la fréquence et les conséquences de la révélation du statut VIH des femmes à leurs partenaires dans les pays en développement publiée en 2004 a rapporté un taux de révélation variant de 16,7% à 86%, plus élevé pour les femmes consultant dans des structures de dépistage et counselling du VIH que dans le contexte de la grossesse (199). Les principaux obstacles à la révélation portaient sur la peur d'accusations d'infidélité et d'abandon, de discrimination, voire de violence, et la crainte de perdre le soutien financier du partenaire (87 , 199 , 200 , 201 , 202). Entre 3,5% et 14,6% des femmes ont rapporté avoir expérimenté des réactions violentes de leurs partenaires après cette révélation. Très peu d'études ont cependant évalué l'effet de la non-révélation du statut VIH sur la mise en œuvre des stratégies de PTME. Deux études kényanes ont montré une plus grande fréquence d'utilisation de Névirapine pendant la grossesse et d'allaitement artificiel lorsque le père avait bénéficié d'un programme de dépistage et counselling anténatal (87), et un taux de transmission mère-enfant du VIH plus faible (203).

La plupart des études ayant étudié la fréquence et les conditions de révélation du VIH au partenaire dans le contexte de la PTME ont été réalisées dans des pays africains (87 , 89 , 184 , 199 , 200 , 201 , 204 , 205).

Nos objectifs dans cette étude étaient d'estimer en France la fréquence des femmes enceintes ayant révélé leur séropositivité VIH au père, d'identifier les facteurs associés à la non-révélation et d'évaluer son rôle sur une prise en charge non optimale de la PTME.

Matériel et méthodes

Population étudiée

Nous avons retenu pour l'analyse toutes les femmes enceintes infectées par le VIH-1 et/ou VIH-2 ayant accouché dans les maternités de France métropolitaine participant au volet détaillé CO1 de la cohorte EPF entre 2005 et 2009 (N=3093).

Nous avons exclu les 141 (4.7%) grossesses pour lesquelles aucune information sur le père n'avait été collectée, et notamment lorsque le père de l'enfant était indiqué comme « inconnu » (N=90). Au total, 2952 grossesses ont été incluses dans notre analyse.

Variables principales

1 - La révélation de la séropositivité de la femme enceinte au père de l'enfant à naître avant ou pendant la grossesse est collectée dans les questionnaires EPF depuis 2005, remplis par les médecins ou les sages-femmes. Le statut VIH du père est également collecté. Voici un extrait du questionnaire :

Séropositivité
Le père a-t-il été vu par l'équipe médicale ? Non ☐$_0$ Oui ☐$_1$
Est-il séropositif? Non ☐$_0$ Oui ☐$_1$ Non testé ☐$_2$ NSP ☐$_3$
Etait-il au courant de la séropositivité de la mère au moment de l'inclusion ?
☐$_0$ Non
☐$_1$ Oui d'après la mère
☐$_2$ Oui, confirmé par le médecin ou la sage femme qui a vu le père
☐$_3$ NSP
SI NON → En a-t-il été informé au cours de la grossesse ou du post-partum ?
Non ☐$_0$ Oui d'après la mère ☐$_1$ Oui en présence du médecin/ sage femme ☐$_2$ NSP ☐$_3$

Nous avons ainsi défini une variable « révélation du VIH maternel au père », en 4 classes : 'non-révélation', 'révélation d'après la déclaration maternelle', 'révélation confirmée par le clinicien ayant vu le père', 'statut de révélation non connu par le clinicien'.

2 – Les pratiques non optimales de PTME étudiées étaient les suivantes : absence d'ARV pendant la grossesse, initiation tardive du traitement ($\geq$31 semaines d'aménorrhée), absence de cART (monothérapie ou bithérapie), accouchement par voie basse avec charge virale mal contrôlée (CV > 400 cp/ml), absence de traitement intra-partum ou postnatal prophylactique et allaitement maternel (voir chapitre 3).

Par ailleurs, nous avons également étudié le succès virologique (CV<50cp/ml), l'immunodépression (CD4<200 /mm^3) et la transmission mère-enfant du VIH.

Analyse statistique

- Nous avons d'abord estimé la fréquence de non-révélation du statut VIH et comparé les caractéristiques sociodémographiques et obstétriques à l'inclusion selon les 4 catégories de cette variable.

- Nous avons étudié les facteurs de risque (sociodémographiques, obstétricaux et liés à la prise en charge du VIH) de non-révélation, en comparant la première catégorie (statut non révélé) aux deux catégories suivantes regroupées (statut révélé, avec ou sans confirmation du médecin). Les femmes entrant dans la dernière catégorie (statut de révélation inconnu de médecin) ont été exclues de cette analyse. Une régression logistique multivariée incluant la variable de révélation en 2 catégories comme variable dépendante et des facteurs de risque identifiés dans l'analyse univariée avec une valeur de $p < 0,2$ comme variables explicatives a permis d'étudier le rôle de ces facteurs dans la révélation du statut VIH.

- L'association entre pratiques non optimales de PTME et la non-révélation du VIH maternel au père a été réalisée par des régressions logistiques univariées et multivariées incluant la non-révélation du VIH comme variable explicative principale, pour six variables dépendantes représentant les différentes pratiques non optimales (définies ci-dessus) (voir Tableau 3 de l'article). En outre des régressions logistiques ont également été réalisées pour évaluer l'association entre la non-révélation et la détectabilité virologique en fin de grossesse (charge virale $\geq$ 50 cp/ml), l'immunodépression en fin de grossesse (CD4<200 cellules/mm^3) et la transmission mère-enfant du VIH. Pour ces régressions, la catégorie de référence de la variable explicative principale était la « révélation confirmée par le clinicien », à laquelle nous avons comparé la « non-révélation » d'une part, et « la révélation déclarée par la femme uniquement », d'autre part. Les variables d'ajustement variaient selon la pratique étudiée (voir légende de la Figure 1 de l'article).

Résultats

Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

Trois quarts des femmes incluses dans l'étude étaient nées en Afrique sub-saharienne et 15,4% en France métropolitaine. Dans la moitié des cas (53,9%), la femme et le père de l'enfant à naître étaient tous les deux originaires d'Afrique sub-saharienne.

Plus d'un tiers des femmes ne vivaient pas en couple et parmi elles, la moitié était sans activité professionnelle. Au total, 41,7% des femmes n'avaient pas d'activité professionnelle. Globalement, seulement 31,1% des femmes vivaient en couple avec une activité professionnelle pour les deux membres du couple.

Le clinicien ne connaissait pas le statut VIH du père dans 18% des cas (526) et dans 12,3% des cas le père n'avait pas été testé. Parmi les pères testés, 67,1% (1362/2029) étaient séronégatifs.

Fréquence de non-révélation de la séropositivité VIH de la femme enceinte au père de l'enfant

Aucune information sur la révélation n'était connue de l'équipe médicale pour 12% des femmes (n=355), la non-révélation du statut était rapportée pour 15,3% (n=450) d'entre elles, et la révélation pour 72,7% (n=2147), dont un tiers (n=806) reposait sur les déclarations maternelles (Tableau 1 de l'article). Au total, dans 45,4% des cas, le statut du VIH avait été révélé au père avec certitude, le clinicien ou la sage femme l'ayant rencontré. La majorité des femmes qui avaient révélé leur statut VIH l'avait fait avant l'inclusion dans la maternité et seulement 3,7% l'avaient révélé après, pendant le suivi de la grossesse.

Facteurs associés à la non-révélation du statut VIH maternel au père de l'enfant

Nous avons comparé les femmes ayant déclaré ne pas avoir révélé leur statut VIH à celles ayant déclaré l'avoir révélé (que ce soit confirmé ou non par le médecin) (Tableau 2 de l'article). La non-révélation était plus fréquente chez les femmes nées dans un pays d'Afrique sub-saharienne que chez celles nées en France métropolitaine (20,5% vs 6,1% $p<0.01$), chez les femmes qui vivaient seules qu'en couple (38,2% vs 6,2% $p<0.01$), chez celles sans emploi que chez celles ayant une activité professionnelle (19,5% vs 15,9% $p=0.02$).

La non-révélation du statut VIH est liée de manière très similaire avec l'origine géographique de la mère et du père de l'enfant à naître, ce qui s'explique par le fait que 98% des femmes nées en Afrique sub-saharienne dans l'enquête ont un conjoint originaire d'Afrique sub-saharienne. La non-révélation était également plus fréquente quand le père n'était pas testé ou était séronégatif que lorsqu'il était séropositif (47,9% ; 8,2% ; 1,7% respectivement, p<0,01).

La proportion de non-révélation était plus élevée chez les femmes ayant consulté tardivement en maternité (30,6% chez celles ayant consulté pour la première fois au 3ème trimestre, 20,3% au 2ème trimestre et 14,6% chez celles ayant consulté au 1er trimestre ; p<0.01) et chez celles diagnostiquées tardivement (48,8% au 3ème trimestre, 27,5% au 1er ou 2ème trimestre et 14,8% avant la grossesse p<0.01). La non-révélation était également liée à un bas niveau de CD4 initial.

L'origine géographique, le statut marital, le statut VIH du père et le moment du diagnostic du VIH restaient associés à la non-révélation dans un modèle logistique multivarié (Tableau 2 de l'article). En revanche, après ajustement, la relation avec le niveau de CD4 et l'activité professionnelle disparaissait.

Relations entre stratégies non optimales de PTME et non-révélation du VIH maternel au père de l'enfant

L'analyse univariée (régression logistique incluant la non-révélation en 2 catégories comme variable dépendante) (Tableau 3 de l'article) montrait que la non-révélation du statut VIH au père était associée significativement à :

- l'absence de traitement pendant la grossesse : 3,1% si non révélé, 1,1 % si révélé selon la mère, et 1,0% si révélation confirmée ; p<0,01
- une initiation tardive du traitement : 8,3%, 4,3% et 3,5% ; p<0,01
- l'absence de traitement postnatal prophylactique : 2,0%, 0,3% et 0,6% ; p=0,02

Par ailleurs, la non-révélation du statut VIH au père était également associée significativement à :

- une immunodépression en fin de grossesse (CD4<200 /mm^3) : 9%, 7% et 4,9% ; p<0,01
- une charge virale détectable en fin de grossesse (CV$\geq$ 50 copies/ml) : 35,4%, 30,8%, et 25,1% ; p<0,01

En revanche, la non-révélation n'était pas associée avec l'administration de mono ou bithérapie de nucléosidiques pendant la grossesse, un accouchement par voie basse avec une charge virale mal contrôlée, l'absence de traitement intrapartum, et l'allaitement.

La figure 1 de l'article résume les résultats de la régression logistique multivariée, ajustée sur des covariables associées en analyse univariée, montrant que la non-révélation restait associée à :

- une initiation tardive du traitement après ajustement sur le diagnostic tardif (ORa pour non-révélation versus révélation confirmée = 2,2 ; IC : 1,4-3,6),
- l'immunodépression à l'accouchement après ajustement sur l'activité professionnelle de la mère (ORa =1,9 ;1,3-2,9)
- une charge virale détectable après ajustement sur une initiation tardive du traitement et l'activité professionnelle de la mère (ORa=1,5 : 1,2-1,9),
- l'absence de traitement prophylactique postnatal, après ajustement sur le terme de l'accouchement et l'activité professionnelle (ORa = 3,0 ; 1,1-8,4)

Les Odds Ratios ajustés comparant la « révélation selon les déclarations maternelles » à la « révélation certaine » avaient tendance à être plus bas et les intervalles de confiance à 95% recouvraient 1 (Figure 1 de l'article).

Transmission mère-enfant du VIH selon le statut de révélation du VIH maternel au père de l'enfant

Le taux de TME était de 1% (20/1921 ; 95%IC : 0,6-1,6) dans cette population. Ce taux ne différait pas significativement quel que soit le statut de révélation du VIH de la mère au père : 1,1% en cas de révélation confirmée, 0,9% en cas de révélation basée sur les déclarations maternelles, 0,7% en cas de non-révélation et 1,6% lorsque le statut de révélation était inconnu par le clinicien (p=0,8)

Discussion

1 – La révélation du statut VIH maternel au père de l'enfant est fréquente selon les déclarations des femmes enceintes (73%), plus rare à être confirmée par l'équipe médicale (45%)

Notre étude est l'une des plus larges à avoir évalué avec une couverture nationale la fréquence, les conditions et l'impact de la révélation du VIH au père de l'enfant à naître dans le contexte de la PTME. En outre, elle est l'une des rares à l'avoir évalué dans un pays

industrialisé ayant un accès gratuit et universel à la PTME ; la majorité des travaux ont été réalisés dans des pays en voie de développement, principalement en Afrique sub-saharienne, (87 , 89 , 184 , 199 , 200 , 201 , 204 , 205).

Au total, 15,3% des femmes séropositives accouchant en France métropolitaine entre 2005 et 2009 ont affirmé à l'équipe médicale ne pas avoir révélé leur statut VIH au père de leur enfant. Plus de deux tiers (72,7%) déclaraient l'avoir révélé. Des taux similaires ont été rapportés dans une enquête réalisée dans trois hôpitaux de Londres (81% de révélation)(206) et dans une enquête réalisée à Paris (77% de révélation)(202). Néanmoins, la proportion de non-révélation dans notre étude est probablement sous-estimée car, pour un tiers des femmes ayant affirmé avoir révélé leur statut VIH, cette déclaration n'a pas pu être vérifiée par l'équipe médicale lors d'un contact avec le père pendant les visites prénatales ou lors de l'accouchement, ce qui peut refléter en partie son implication réduite ou absente dans le processus. Au total, la révélation du statut VIH maternel au père est certaine pour 45,4% des femmes enceintes incluses dans EPF entre 2005 et 2009.

Il est intéressant de souligner que pour 12% des femmes, le clinicien ne savait pas si la révélation avait eu lieu ou non. Cette situation peut provenir du fait que le clinicien n'a pas été en mesure de poser la question, n'a pas noté la réponse sur le questionnaire EPF ou n'a pas pu émettre de conclusion. Les cliniciens étaient plus nombreux à ne pas savoir si la mère avaient informé ou non le père lorsque celle-ci avait consulté tardivement en maternité, découvert sa séropositivité en cours de grossesse ou vivait seule. Le diagnostic du père était plus souvent méconnu également. Ces résultats vont dans le sens d'une difficulté probablement plus grande pour l'équipe médicale à évoquer cette question avec des femmes qui viennent de découvrir leur propre statut VIH, ou ne vivant pas avec le père.

2 – La cohabitation du couple favorise la révélation du statut VIH entre les partenaires avant la survenue de la grossesse

Les facteurs associés à la non-révélation du statut VIH dans le contexte de la grossesse varient selon les études (86, 87 , 184 , 199 , 201 , 205). Dans notre étude, la non-révélation de la séropositivité maternelle au père de l'enfant était associée, de manière indépendante, au fait d'être née dans un pays d'Afrique Sub-saharienne, de vivre seule, d'être diagnostiquée tardivement, d'avoir consulté en maternité tardivement, de ne pas connaître le statut sérologique du père ou en cas de séronégativité du père. Ni l'activité professionnelle, ni le statut immunologique initial n'étaient associés à la non-révélation en analyse multivariée.

L'évaluation du rôle des facteurs socio-économiques est cependant limitée par l'absence de données collectées dans EPF sur le niveau d'études, le revenu, et l'ancienneté de la migration pour les femmes non nées en France métropolitaine.

Une revue de la littérature dans les pays en voie de développement (199) a montré que la principale cause de non-révélation était la peur du divorce, même si la plupart des femmes rapportaient finalement des réactions de soutien de leur partenaire. Nous n'avons pas d'information détaillée pour explorer la dimension des échanges intra-partenaires. Néanmoins nos résultats montrent que la cohabitation est liée à la révélation : la très grande majorité (94%) de femmes vivant en couple avait révélé leur statut VIH au père de leur enfant et la majorité des révélations avaient eu lieu avant la grossesse. Ceci suggère qu'une relation de confiance au sein du couple cohabitant favorise sans doute la révélation. En revanche, seulement 62% des femmes vivant seules avait révélé leur statut VIH au père, et cela beaucoup plus souvent lorsque leur infection avait été découverte avant que pendant la grossesse. Ce dernier résultat reflète sans doute aussi la situation d'isolement de certaines femmes enceintes vivant seules et ayant perdu le contact avec le père de leur enfant après la conception.

Les échanges entre les partenaires favorisent sans doute la réalisation du dépistage du VIH chez les futurs pères, dépistage qui doit être systématiquement offert dans le cadre de la prise en charge prénatale des femmes en France (68). La mise en œuvre de cette offre de dépistage n'a pas été évaluée en France mais semble être faible. Le statut VIH du père était plus souvent connu pour les femmes enceintes ayant révélé leur statut VIH que dans le cas contraire (85% versus 26,7% ; $p<0,01$), même si les données d'EPF ne permettent pas de savoir si ce test avait été réalisé ou non avant la grossesse. Il est probable que le statut VIH du père soit moins bien connu des femmes qui n'ont pas elles-mêmes révélé le leur. Le statut du père était plus souvent positif chez les femmes ayant révélé le leur.

3 – La non-révélation du statut VIH maternel est plus fréquente chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne, indépendamment de leur statut marital

Trois quarts des femmes incluses dans cette étude étaient nées en Afrique sub-saharienne. Ces femmes étaient nettement moins nombreuses à avoir révélé leur statut VIH que les femmes nées en France métropolitaine. La plus grande fréquence de femmes vivant seules parmi les premières n'explique pas entièrement ce résultat, car l'association entre origine géographique et non-révélation restait significative après ajustement sur le statut marital.

La révélation du statut maternel chez les femmes nées en Afrique sub-saharienne accouchant en France apparaît néanmoins plus fréquente que ce qui est rapporté dans certaines études menées dans certains pays d'Afrique, variant de 16,7% à 86% (199 , 205). En Tanzanie, le taux de révélation au père était seulement de 22% 2 mois après l'accouchement et de 40% 4 ans après (201).

4 – La non-révélation du statut VIH maternel au père de l'enfant est associée à une initiation plus tardive du traitement antirétroviral pendant la grossesse, une charge virale plus souvent détectable en fin de grossesse et à l'absence de prophylaxie postnatale

Nous n'avons pas connaissance d'études ayant étudié spécifiquement le rôle de la non-révélation du statut VIH maternel au père de l'enfant sur la mise en œuvre des stratégies de PTME. Deux études Kényanes ont montré une plus grande fréquence d'utilisation de Névirapine pendant la grossesse et d'allaitement artificiel lorsque le partenaire avait bénéficié d'un programme de dépistage et counselling anténatal (87), et un taux de transmission mère-enfant du VIH plus faible (89). Le counselling et le dépistage anténatal ont également montré leur efficacité dans la communication au sein du couple et le dépistage du partenaire (207).

En dehors du contexte de la grossesse, d'autres études ont montré que les personnes séropositives qui avaient révélé leur statut VIH à leur entourage avaient une meilleure observance au traitement ARV en France (86) et aux US (85), mais pas dans une enquête réalisée au Royaume Uni chez des hommes infectés (208).

Notre étude montrait une association entre la non-révélation et l'initiation plus tardive du traitement antirétroviral, indépendamment de l'origine géographique dont l'association avec une prise en charge tardive pour la PTME a été publiée et largement discutée dans le chapitre précédent (voir chapitre 7 et (92)).

Les femmes n'ayant pas révélé leur statut VIH avaient également plus souvent une charge virale détectable à l'accouchement y compris après ajustement sur le moment d'initiation du traitement ARV. De même, une immunodépression sévère en fin de grossesse était associée à la non-révélation. Il est probable que la dissimulation de la séropositivité rende plus difficile une bonne observance du traitement s'il faut cacher les prises médicamenteuses à l'entourage par crainte d'un risque de stigmatisation (184 , 185 , 186). Mais plutôt qu'un lien de causalité directe, difficile à explorer avec les données d'EPF, l'association entre la non-révélation du statut VIH et les stratégies de PTME non optimales reflète sans doute aussi un

contexte socio-économique, culturel et psychologique particulier (209) fragilisant l'accès aux soins et l'adhérence aux traitements (76 , 176 , 180 , 181).

L'absence plus fréquente de traitement postnatal prophylactique chez les enfants de femmes n'ayant pas révélé leur statut VIH au père s'explique de manière plus directe. Il est difficile de prescrire un traitement médicamenteux à administrer pendant six semaines au nourrisson sans que le père soit au courant, surtout s'il vit avec la mère. Du point de vue légal, le père ne peut pas se voir refuser des informations concernant l'état de santé de son enfant s'il partage l'autorité parentale. Mais renseigner le père sur les soins et les traitements prescrits à son enfant sans trahir le secret sur l'infection maternelle met l'équipe médicale dans une situation compliquée du point de vue éthique, juridique et pratique.

CONCLUSION

Dans notre étude, la proportion de stratégies non optimales, bien que plus élevée chez les femmes n'ayant pas révélé leur séropositivité au père de l'enfant, restait très faible, et l'utilisation massive des cART avec extrêmement peu d'échec virologique ($\geq$10 000 copies/ml) en fin de grossesse explique sante doute l'absence d'impact sur la transmission aux nouveau-nés.

Jasseron C., Mandelbrot L., Dollfus C., Trocmé N., Tubiana R., Teglas J.P., Faye A., Rouzioux C., Blanche S., Warszawski J.

Non-Disclosure of a Pregnant Woman's HIV Status to Her Partner is Associated with Non-Optimal Prevention of Mother-to-Child Transmission.

AIDS Behav. 2011 Dec, DOI

Author's personal copy

AIDS Behav
DOI 10.1007/s10461-011-0084-y

ORIGINAL PAPER

Non-Disclosure of a Pregnant Woman's HIV Status to Her Partner is Associated with Non-Optimal Prevention of Mother-to-Child Transmission

C. Jasseron · L. Mandelbrot · C. Dollfus · N. Trocmé · R. Tubiana · J. P. Teglas · A. Faye · C. Rouzioux · S. Blanche · J. Warszawski

© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract Our objective was to study relations between non-disclosure of HIV to partner, socio demographics and prevention of HIV mother-to-child transmission (PMTCT), among HIV-infected pregnant women enrolled in the French Perinatal Cohort (ANRS-EPF-CO1) from 2005 to 2009 ($N = 2{,}952$). Fifteen percent of the women did not disclose their HIV status to their partner. Non-disclosure was more frequent in women diagnosed with HIV infection late in pregnancy, originating from Sub-Saharan Africa or living alone, as well as when the partner was not tested for HIV. Non-disclosure was independently associated with non optimal PMTCT: late initiation of antiretroviral therapy, detectable viral load at delivery and lack of neonatal prophylaxis. Nonetheless, the rate of transmission did not differ according to disclosure status. Factors associated with non-disclosure reflect vulnerability and its association with non optimal PMTCT is a cause for concern although the impact on transmission was limited in this context of universal free access to care.

Keywords HIV/AIDS · Prevention of mother-to-child transmission · Non-disclosure during pregnancy · Access to care · Public health

Resumen Nuestro objetivo fue estudiar relaciones entre la no revelación del diagnostico de infección por VIH a la

This study was conducted for the ANRS French Perinatal Cohort. The persons and institutions participated in the ANRS French Perinatal Cohort (EPF) is given in the Appendix.

C. Jasseron (✉) · L. Mandelbrot · J. P. Teglas · J. Warszawski
INSERM, UMRS 1018, CESP-HIV/IST Epidemiology,
Le Kremlin-Bicêtre, France
e-mail: carine.jasseron@inserm.fr

C. Jasseron · J. Warszawski
Department of Epidemiology, AP-HP, Hospital Bicêtre,
Le Kremlin-Bicêtre, France

L. Mandelbrot · A. Faye
Université Paris VII Diderot, Paris, France

L. Mandelbrot
Department of Gynecology and Obstetrics, AP-HP,
Hospital Louis Mourier, Colombes, France

C. Dollfus · N. Trocmé
Department of Pediatric Oncology-Hematology, AP-HP,
Hospital Trousseau, Paris, France

R. Tubiana
Department of Infectious Diseases,
AP-HP, Hospital Pitié Salpêtrière, Paris, France

R. Tubiana
INSERM, U943, Paris, France

A. Faye
Departement of Pediatrics, AP-HP,
Hospital Robert Debré, Paris, France

C. Rouzioux
Virology Laboratory,
AP-HP, Hospital Necker, Paris, France

C. Rouzioux · S. Blanche
Université Paris V Descartes, Paris, France

S. Blanche
Department of Pediatric Immuno-Hematology,
AP-HP, Hospital Necker, Paris, France

J. Warszawski
Université Paris-Sud, UMRS 1018, Le Kremlin-Bicêtre, France

Published online: 01 December 2011

Author's personal copy

pareja y socio-demográficos factores y prevención de la transmisión madre-niño del VIH (PTMN). Todas las mujeres embarazadas seropositivas que forman parte de la encuesta perinatal francesa (ANRS-EPF-CO1) de 2005 a 2009 fueron incluidas ($N = 2{,}952$). Quince por ciento no habían revelado su estatus de VIH a su compañero. La no revelación fue más frecuente en mujeres con un diagnóstico en etapas tardías del embarazo, originarias de África subsahariana o viviendo solas y cuando el compañero no había sido estudiado para el VIH. La no revelación fue asociada independamente a PTMN no óptima: iniciación tardía de la terapia anti-retroviral, carga viral detectable en el parto y ausencia de profilaxis neonatal. Sin embargo, la tasa de transmisión no fue diferente según el estatus de revelación. Factores asociados con la no revelación reflejan vulnerabilidad y su asociación con PTMN no óptima es preocupante aunque con un impacto limitado en un contexto con acceso universal y gratuito al tratamiento.

Introduction

Pregnancy is an important part of the lives of many women living with HIV. The desire to have children is now supported by the medical community, if not by society in general. Prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) is a success, leading to a decrease in the transmission rate in industrialized countries, from 20% before 1994 [1] to 1–2% in recent years [2–8]. As underlined in guidelines for HIV care and prevention, optimal PMTCT requires timely access to prenatal care and HIV management and compliance with preventive measures, in particular antiretroviral therapy (ART) [9]. However, poor access to care and poor compliance with treatment still result in cases of transmission [2].

Support from the woman's partner during pregnancy may improve compliance with PMTCT strategies. Voluntary counseling and the testing of partners of pregnant HIV-infected women was associated with lower vertical transmission rates in a Kenyan study [10]. For the woman, disclosure of her HIV infection has far-reaching personal implications. The reactions of partners may range from supportive to destructive [11]. As pointed out by several studies, pregnant women must overcome a number of difficulties when disclosing their HIV status to their partner, including the fear of abandonment, rejection, discrimination, violence, accusations of infidelity and fear of a loss of economic support from the partner [11–15]. Some women choose to remain silent about their HIV infection. This secret may increase the risk of HIV transmission to their sexual partner and have an impact on the implementation of PMTCT [10, 12], such as delays in starting ART, poor compliance, lack of post-natal infant prophylaxis or breastfeeding.

Most studies on disclosure of HIV status to partners in the context of PMTCT have been carried out in African countries [10–14, 16–18]. In France, where there is a policy of universal screening of HIV during pregnancy and free access to care for HIV infection, a previous study reported that in the 2000–2008 period, nearly all HIV-infected pregnant women received highly active antiretroviral therapy (HAART) during pregnancy, very few of these women decided to breastfeed, and the overall MTCT rate was 1.4% (95% CI: 0.9–1.5) [19]. Our objectives were to estimate, in such a context, the percentage of pregnant women who did not reveal their HIV status to their partner, to identify factors associated with non-disclosure and to determine whether non-disclosure was associated with a higher risk of non optimal PMTCT.

Materials and Methods

Study population

The multicenter ANRS French Perinatal Cohort (ANRS-EPF-CO1) has prospectively collected data on HIV-infected pregnant women and their children in 96 centers throughout France since 1984, as detailed elsewhere [2]. No specific recommendations for obstetric and HIV care was made, but investigators were encouraged to follow current French guidelines for the prevention of MTCT [9]. Informed consent was obtained from the mothers, with an overall participation rate of 95%. This cohort study was approved by the Hôpital Cochin institutional review board and the French data protection agency (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Since 2005, EPF has been divided into two components: a main cohort (EPF-CO1) with detailed information on mothers and pregnancies, including information on cohabitation status and disclosure to the father, and a less detailed cohort (EPF-CO11) covering smaller maternity units. For this analysis, we included women enrolled in the ANRS EPF-CO1 cohort who gave birth in mainland France between 2005 and 2009 ($N = 3{,}093$ pregnancies). We excluded 141 (4.7%) pregnancies for which clinicians recorded no information about the child's father, including those cases in which the child's father was reported as "unknown" ($N = 90$). Finally, 2,952 women were included in our study.

Variables

Disclosure of maternal HIV status to the partner, before or during pregnancy, was recorded by the clinician or midwife

Author's personal copy

on routine EPF questionnaires. The healthcare professional was asked to record whether the partner (defined as the man designated by the woman as the child's father) was aware of the mother's HIV infection at time of booking in the maternity unit, and, if not, whether he was informed during pregnancy or at the time of delivery. Four standardized possible answers to these questions were: partner not informed, partner informed according to the mother's declaration, partner informed as confirmed by the clinician or the midwife who met him, or clinician did not know whether or not the partner was informed.

The HIV status of the partner was also recorded (positive, negative, not tested, unknown to the clinician), but it was not recorded whether this was based on maternal declaration or whether the clinician saw a test result.

The maternal age, cohabitation status, geographic origin and occupation of both parents were recorded, together with data relating to obstetric and HIV care, including date of HIV diagnosis, gestational age at the time of the booking visit in the maternity unit, ART during pregnancy, intrapartum and neonatal antiretroviral prophylaxis, viral load and CD4 cell counts initially and at delivery, gestational age at delivery, mode of delivery, breastfeeding and neonatal prophylaxis. An infant was considered to be infected if HIV-1 or HIV-2 was detected by virological tests on two separate samples, as previously reported [2], or if anti-HIV antibodies persisted after 18 months. An infant was considered uninfected when two separate samples, one of which taken more than 1 month after the end of prophylactic treatment, tested negative or if no anti-HIV antibodies were detected after 18 months.

We defined non optimal PMTCT practices according to recent French guidelines [9]: overall non optimal antenatal PMTCT (including no ART during pregnancy, and/or late initiation of ART > 31 weeks gestational weeks, and/or detectable viral load near delivery ≥ 50 cp/ml), vaginal delivery despite a viral load above 400 cp/ml, no intrapartum prophylaxis (prophylaxis defined as intravenous zidovudine and/or nevirapine), no neonatal prophylaxis, and breastfeeding. We also considered severe immunosuppression near delivery (CD4 cell count < 200 cells/mm^3).

We created a combined indicator for antenatal PMTCT, coded non optimal if at one or more of the following were reported: no treatment during pregnancy, late initiation of ART (≥31SA), or viral load > 1,000 copies/ml.

Statistical Analysis

We first classified the disclosure of HIV infection to the partner by the pregnant woman as follows: "non-disclosure", "disclosure according to maternal declaration without confirmation", "disclosure confirmed by the clinician who met the partner", "disclosure status unknown to the clinician". The distribution of socio-demographic and obstetrical characteristics at the time of the booking visit and PMTCT strategies were compared according to these four categories, using an overall χ^2 test for each variable (Tables 1, 3). Disclosure status was explicitly indicated as unknown by 253 clinicians, and was missing for 102 cases; these two categories were merged into one category for the main analysis. However, similar results were obtained after excluding missing values (not shown).

To identify risk factors of non-disclosure, we performed a multivariate logistic regression with "non-disclosure" versus "confirmed or unconfirmed disclosure" (merging the second and third categories) as the dependent variable. We adjusted for all non collinear factors associated with a P value < 0.20 in the univariate analysis.

To study associations between disclosure status and PMTCT, multivariate logistic regressions were performed with each non optimal PMTCT practice as the dependent variable. The main explanatory variable was "disclosure status", broken down into three categories (non-disclosure, unconfirmed disclosure, and "confirmed disclosure" as the reference category). For each PMTCT practice, the odds ratio associated with "disclosure status" was adjusted in multivariate logistic regressions. The initial model included all non collinear variables associated with PMTCT with $P < 0.2$ in univariate regression. A step-by-step descending procedure was used, and adjustment factors retained in the final model are indicated in the legend to Fig. 1. Percentages were estimated with 95% confidence intervals, and medians were calculated with interquartile ranges. We used the χ^2 test or two-tailed Fisher's exact tests to compare percentages, and Student's t tests or Wilcoxon tests to compare the means of continuous variables. Statistical analyses were performed with SAS (version 9.1) [20].

Results

Socio-Demographic, Obstetric and HIV Characteristics of the Study Population

Three quarters of the mothers studied were born in Sub-Saharan Africa and 15.4% were born in mainland France (Table 1). In half the cases (53.9%; n = 1,666), both the mother and partner originated from Sub-Saharan Africa. More than one third of the women were single, among them half were not employed. Overall, 31.1% were living in couple with both partners working. The clinician was unaware of the partner's HIV status in 18.0% (526) of cases and 12.3% (360) of the partners had not been tested. Among those tested, 67.1% (1,362/2,029) were HIV-seronegative.

Most women had their booking visit in the maternity unit during the first trimester (59.7%), but 6.0% booked

Author's personal copy

Table 1 Maternal and obstetrical characteristics according to HIV disclosure status to the partner in pregnant women included in the ANRS-EPF-CO1 between 2005 and 2009 ($N = 2{,}952$)

	Total		HIV disclosure status								
			Disclosure confirmed by clinician $N = 1341$ (45.4%)		Disclosure self-declared $N = 806$ (27.3%)		Non-disclosure $N = 450$ (15.3%)		Unknown to clinician $N = 355$ (12.0%)		
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	P^a
Maternal age, years											
≥35	7.8	(229)	6.7	(89)	7.4	(60)	8.9	(40)	11.3	(40)	0.02
25–34	56.9	(1676)	55.4	(741)	58.9	(474)	59.0	(265)	55.4	(196)	
<25	35.3	(1040)	37.9	(507)	33.7	(271)	32.1	(144)	33.3	(118)	
Maternal country of birth											
Mainland France	15.4	(449)	19.4	(258)	15.9	(127)	5.6	(25)	11.3	(39)	<0.01
Sub-Saharan Africa	76.1	(2219)	69.9	(927)	76.7	(612)	88.8	(397)	82.0	(283)	
Other	8.5	(249)	10.7	(142)	7.4	(59)	5.6	(25)	6.7	(23)	
Maternal occupational status											
Working or student	58.3	(1660)	62.2	(810)	58.2	(454)	54.7	(239)	47.7	(157)	<0.01
Jobless	41.7	(1187)	37.7	(491)	41.8	(326)	45.3	(198)	52.3	(172)	
Cohabitation status											
Living in couple	61.8	(1785)	82.7	(1089)	58.3	(463)	23.4	(102)	38.3	(131)	<0.01
Single (not living in couple)	36.6	(1057)	16.5	(217)	39.4	(313)	75.2	(328)	58.2	(199)	
Unknown	1.6	(46)	0.8	(10)	2.3	(18)	1.4	(6)	3.5	(12)	
Primipara											
Yes	28.0	(825)	28.8	(377)	26.0	(210)	29.2	(131)	30.1	(107)	0.4
No	72.0	(2121)	71.8	(960)	74.0	(596)	70.8	(317)	69.9	(248)	
HIV status of partner											
Positive	22.9	(667)	32.9	(440)	24.3	(195)	2.5	(11)	6.2	(21)	<0.01
Negative	46.7	(1362)	56.8	(759)	52.7	(423)	24.1	(105)	22.0	(75)	
Not tested	12.3	(360)	5.8	(78)	12.3	(99)	37.5	(163)	5.9	(20)	
Unknown to clinician	18.0	(526)	4.4	(59)	10.7	(86)	35.9	(156)	66.0	(225)	
Timing of HIV diagnosis											
Before pregnancy	81.5	(2388)	85.1	(1128)	86.5	(697)	71.1	(318)	69.6	(245)	<0.01
1–2nd trimester of pregnancy	16.5	(483)	13.6	(181)	12.9	(104)	24.1	(108)	25.6	(90)	
3rd trimester of pregnancy	2.0	(60)	1.3	(17)	0.6	(5)	4.7	(21)	4.8	(17)	
Gestational age at booking visit, weeks											
0–13	59.7	(1700)	64.6	(837)	61.9	(481)	52.1	(226)	45.6	(156)	<0.01
14–27	34.3	(978)	31.3	(406)	33.8	(263)	39.2	(170)	40.6	(139)	
≥28	6.0	(171)	4.1	(53)	4.2	(33)	8.8	(38)	13.7	(47)	
First maternal CD4 cell count during pregnancy, cells/mm^3											
<200	10.9	(316)	8.6	(114)	11.4	(91)	13.6	(60)	14.8	(51)	<0.01
200–350	29.3	(852)	26.3	(349)	31.2	(249)	30.6	(135)	34.6	(119)	
≥350	59.8	(1741)	65.1	(864)	57.3	(457)	55.8	(246)	50.6	(174)	

[a] P value from χ^2 test of overall association between disclosure status and maternal characteristic

late, in the third trimester. In 81.5% of cases, the woman knew her HIV status before pregnancy. Late (third trimester) diagnosis of HIV infection occurred in 2.0% of the women. Initial CD4 cell count was below 200 cells/mm^3 in 10.9% of the women. Close to delivery, 6.6% of women had CD4 counts below 200 cells/mm^3 and 28.7% had a detectable viral load (≥50 copies/ml).

Rate of Non-Disclosure of HIV Status by the Pregnant Woman to the Partner and Associated Risk Factors

Among the 2,952 women included, 15.3% ($n = 450$) stated that they had not revealed their HIV status to their partner, whereas 72.7% ($n = 2{,}147$) stated that they had. The clinician had no information about disclosure status for 12.0%

Author's personal copy

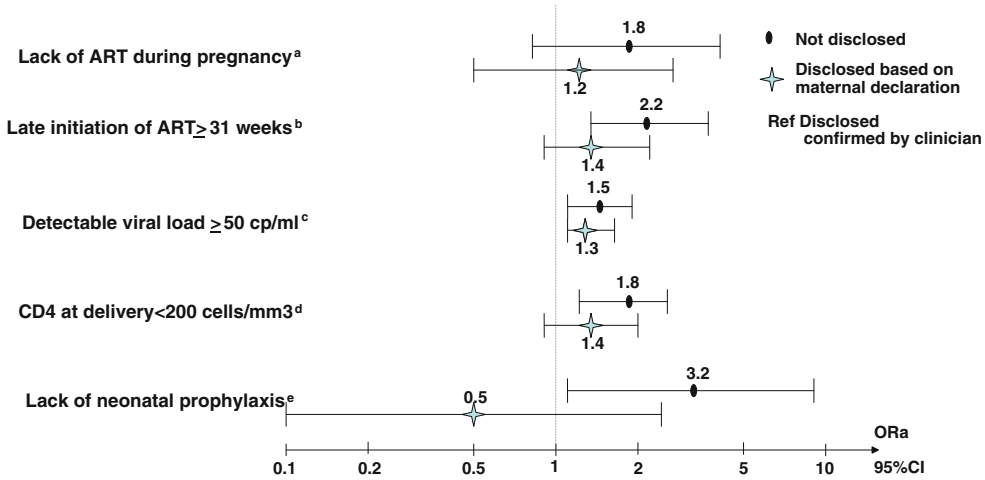


Fig. 1 Adjusted odds ratios (ORa) of non optimal PMTCT practices according to status for HIV disclosure to the partner, ANRS-EPF-CO1, 2005–2009. Adjusted on: *a* time of HIV diagnosis, *b* gestational age at booking and maternal occupational status, *c* late treatment and maternal occupational status, *d* maternal occupational status, *e* gestational age at delivery and maternal occupational status

($n = 355$) of the women (Table 1). Self-reported disclosure was confirmed for only 45.4% by the physician or midwife, after meting the partner. Most women who had revealed their HIV status had done so before registering with the maternity unit, and only 3.7% ($n = 79$) went on to do so during follow-up.

The characteristics of mothers for whom the clinician had no information about disclosure status tended to be more similar to those of women who did not disclose their HIV status to the partner (Table 1).

"Non-disclosure" was compared with "disclosure, with or without confirmation by the clinician" (Table 2). Non-disclosure was less frequent among women born in mainland France (6.1%) than in Sub-Saharan Africa (20.5%) or in other countries (11.1%), such that the association with place of birth was significant ($P < 0.01$), among women living alone than among those living in couples (38.2 vs. 6.2%, $P < 0.01$), among unemployed women than among women who were students or working (19.5 vs. 15.9%, $P = 0.02$). Non-disclosure was also associated with the HIV status of partner ($P < 0.01$), the percentage of non-disclosure being higher when the status was unknown to clinician (51.8%), the partner was not tested (47.9%) or the partner was HIV-seronegative (8.2%) than when the partner was HIV-seropositive (1.7%). The proportion of non-disclosure increased with later booking at the maternity unit (14.6% in the first trimester, 20.2% in the second trimester, 30.6% in the third trimester; overall $P < 0.01$) and with decreasing duration between time of HIV diagnosis and time of delivery (14.8% in those diagnosed before pregnancy, 27.5% in women diagnosed during the first two trimesters and 48.8% in women diagnosed during the third trimester; overall $P < 0.01$), and with lower initial CD4 cell counts ($P < 0.01$). All of these factors, with the exception of CD4 cell count and occupational status, remained associated with non-disclosure in multivariate logistic regression, after adjustment (Table 2). Larger differences were observed between non-disclosure and confirmed disclosure status (Table 1).

PMTCT Practices According to the Status of Maternal HIV Infection Disclosure to the Partner

Disclosure status classified into four categories (unknown, not done, self-declared, confirmed) was significantly associated with uptake of ART during pregnancy ($P < 0.01$), time at initiation of ART ($P < 0.01$), immunological status ($P < 0.01$) and viral load at delivery ($P < 0.01$), and neonatal prophylaxis ($P = 0.01$) (Table 3). In particular, for the categories "non-disclosure" and "confirmed disclosure", the proportions were respectively: 3.1 and 1.0% for no ART, 8.3 and 3.5% for late initiation of ART, 9.3 and 4.9% for CD4 cell count < 200 cell/mm^3, 35.4 and 25.1% for VL > 50 cp/ml, 2.0 and 0.6% for no neonatal prophylaxis. Non-disclosure was not associated with a lack of HAART during pregnancy, vaginal delivery despite a viral load exceeding 400 copies/ml, virological failure with a viral load exceeding 10,000 cp/ml, a lack of intrapartum prophylaxis and breastfeeding.

In multivariate logistic regression analysis (Fig. 1), non-disclosure, as compared with confirmed disclosure as the reference group, remained associated with late treatment initiation adjusted for late booking in the maternity unit (adjusted OR: 2.2; 1.4–3.6), low CD4 cell count and detectable viral load adjusted for late treatment initiation (adjusted OR for CD4: 1.9; 1.3–2.9; adjusted OR for viral load: 1.5; 1.2–1.9), and a lack of neonatal prophylaxis adjusted for gestational age at delivery (adjusted OR: 3.0; 1.1–8.4) (Fig. 1). All these associations remained significant after adjustment for socio-demographic factors. When comparing self-declared disclosure-instead of non-disclosure with the same reference group (confirmed disclosure), the adjusted odds ratios tended to be lower, and their 95%

Author's personal copy

Table 2 Factors associated with non disclosure (versus disclosure) of maternal HIV status to the partner in pregnant women included in the ANRS-EPF-CO1 between 2005 and 2009

	Univariate analysis Non disclosure versus confirmed or unconfirmed disclosure					Multivariate logistic regression		
	N	% (*n*)	OR	CI 95%	*P*	ORa	CI 95%	*P*
All[a]	2597	17.3 (450)						
Maternal age, years								
>34	922	15.6 (144)	1		0.1	1		0.5
25–34	1480	17.9 (265)	1.2	(0.9–1.5)		1.0	(0.7–1.3)	
<25	189	21.2 (40)	1.4	(1.0–2.1)		0.7	(0.4–1.3)	
Maternal country of birth								
Mainland France	410	6.1 (25)	1		<0.01	1		0.046
Sub-Saharan Africa	1936	20.5 (397)	4.0	(2.6–6.0)		1.9	(1.1–3.1)	
Other	226	11.1 (25)	1.9	(1.1–3.4)		1.6	(0.8–3.3)	
Maternal occupation								
Working or student	1503	15.9 (237)	1		0.02	1		0.13
Jobless	1015	19.5 (198)	1.3	(1.0–1.6)		0.8	(0.6–1.1)	
Cohabitation status								
Living in couple	1654	6.2 (102)	1		<0.01	1		<0.01
Single (not living in couple)	858	38.2 (328)	9.4	(7.4–12.0)		4.8	(3.6–6.4)	
Unknown	34	17.6 (6)	3.3	(1.3–8.0)		1.8	(0.5–6.2)	
Combined living conditions								
Couple, both working	808	4.9 (40)	1		<0.01	[b]		
Couple, one working	634	7.1 (45)	1.5	(0.9–2.3)				
Couple, both jobless	167	7.8 (13)	1.6	(0.8–3.1)				
Single, working	445	36.8 (164)	11.2	(7.7–16.2)				
Single, jobless	400	40.0 (160)	12.8	(8.8–18.6)				
HIV status of partner								
Positive	646	1.7 (11)	1		<0.01	1		<0.01
Negative	1287	8.2 (105)	5.1	(2.7–9.6)		6.9	(3.1–14.9)	
Not tested	340	47.9 (163)	53.1	(28.2–100.1)		47.3	(21.5–104.1)	
Unknown to clinician	301	51.8 (156)	62.1	(32.8–117.5)		46.8	(21.1–103.8)	
Timing of HIV diagnosis								
Before pregnancy	2143	14.8 (318)	1		<0.01	1		<0.01
1–2nd trimester of pregnancy	393	27.5 (108)	2.2	(1.7–2.8)		1.3	(0.9–1.9)	
3rd trimester of pregnancy	43	48.8 (21)	5.5	(3.0–10.1)		3.7	(1.6–8.8)	
Gestational age at booking visit, weeks								
0–13	1544	14.6 (226)	1		<0.01	[c]		
14–27	839	20.3 (170)	1.5	(1.2–1.8)				
≥28	124	30.6 (38)	2.6	(1.7–3.9)				
First CD4 cell count during pregnancy, cells/mm^3								
≥350	1567	15.7 (246)	1		0.01	1		0.8
200–350	733	18.4 (135)	1.2	(1.0–1.5)		1.1	(0.8–1.5)	
<200	265	22.6 (60)	1.6	(1.1–2.2)		1.0	(0.7–1.5)	

[a] Women for whom no information about disclosure to the partner was available were excluded

[b] Combined living conditions merged maternal occupational and cohabitation status, these two variables being included separately in the multivariate analysis

[c] Timing of HIV diagnosis and gestational age at booking were collinear. We therefore retained only gestational age at booking for the multivariate analysis

ORa Adjusted odds ratios

Author's personal copy

Table 3 Proportion of various non optimal PMTCT practices according to status for maternal HIV disclosure to the partner, in pregnant women included in the ANRS-EPF-CO1, 2005–2009

	Disclosure confirmed by clinician $N = 1341$		Disclosure self-declared $N = 806$		Non disclosure $N = 450$		Disclosure status unknown to clinician $N = 355$		
	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	P[a]
Proportion of non optimal practices (yes vs. no)									
Overall non optimal antenatal PMTCT[b]	7.8	(103/306)	9.4	(75/800)	16.3	(72/442)	16.3	(56/343)	<0.01
Lack of ART during pregnancy	1.0	(14/1341)	1.1	(9/805)	3.1	(14/448)	2.0	(7/353)	0.01
Late initiation of ART ≥ 31 weeks	3.5	(46/1327)	4.3	(34/796)	8.3	(36/434)	9.0	(31/346)	<0.01
Detectable viral load at delivery (VL ≥ 50)	25.1	(330/1316)	30.8	(246/798)	35.4	(156/440)	29.1	(98/337)	<0.01
Low CD4 cell count at delivery (<200 cells/mm$^{3)}$	4.9	(65/1331)	7.0	(56/801)	9.0	(40/442)	9.3	(32/345)	<0.01
Vaginal delivery despite VL > 400 cp/ml	2.2	(28/1264)	2.6	(20/775)	3.0	(13/430)	2.7	(9/330)	0.8
Lack of intrapartum ART	6.8	(91/1329)	6.3	(50/798)	6.7	(30/446)	6.2	(22/332)	0.9
Lack of neonatal prophylaxis	0.6	(7/1154)	0.3	(2/744)	2.0	(8/403)	0.9	(3/316)	0.01
Breastfeeding	0.5	(4/849)	0.3	(2/567)	0.7	(2/285)	0	0	
Viral load close to delivery, copies/ml									<0.01
<50	74.9	(986)	69.2	(552)	64.6	(284)	70.9	(239)	
50–1000	21.2	(279)	25.6	(204)	28.2	(124)	22.0	(74)	
1000–10,000	2.4	(31)	3.9	(31)	4.8	(21)	4.1	(14)	
>10,000	1.5	(20)	1.4	(11)	2.5	(11)	3.0	(10)	
Transmission rate (yes vs. no or undetermined)	0.7	(9/1306)	0.6	(5/784)	0.5	(2/433)	1.2	(4/346)	0.7

[a] P value from χ^2 test of overall association between disclosure status and maternal characteristic

[b] The overall non optimal antenatal prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) corresponded to one or more of the following practices: lack of ART during pregnancy, late initiation of ART or viral load ≥ 50 cp/ml

confidence interval included one, excepted for viral load (adjusted OR: 1.3; 1.1–1.6) (Fig. 1).

Mother-to-Child Transmission Rate According to Status of Maternal HIV Disclosure

The MTCT rate for the children for whom virological status was determined was 1.0% (20/1921; 95% CI: 0.6–1.6), with similar rates for all categories of disclosure status: 1.1% for "confirmed disclosure", 0.9% for "disclosure based on self-declaration without confirmation"; 0.7% for "non-disclosure" and 1.6% for "disclosure status unknown to the clinician"; $P = 0.8$.

Discussion

This is the largest national study ever to have been carried out, anywhere in the world, on the disclosure of HIV infection by pregnant women to their partner. Moreover, this study evaluates the recent situation in an industrialized country with broad, free access to the prevention of mother-to-child transmission, whereas most other published studies of this type were conducted in low-income countries, on smaller numbers of women [10–12, 14, 16–18].

More than two thirds (72.7%) of the HIV-infected women giving birth in mainland France between 2005 and 2009 who were included in our cohort stated that they had revealed their HIV status to the child's father. A similar proportion (77%) was reported for a single center in Paris in a previous study [15]. In a study on 145 women giving birth at three hospitals in London [21], 81% of HIV-positive pregnant women revealed their serological status to a partner. In our study, only a small minority (15.3%) of women reported not having revealed their HIV status to the child's father. However, this proportion may be underestimated, because more than one third of the disclosures were solely self-reported, without confirmation by the obstetrician or midwife. The pattern of factors associated with unconfirmed disclosure was intermediate between those for non-disclosure and disclosure confirmed by the clinician. This signifies that the partner failed to accompany the woman during prenatal visits and delivery, reflecting less confident relationships within the couple. Also, it is likely that at least some women in this category would have falsely reported disclosure to their care provider.

In 12% of cases, the clinician was unable to report whether the mother had revealed her HIV status to her partner. This situation occurred when the clinician failed to

Author's personal copy

ask the question, did not note the answer, or obtained contradictory answers and was unable to draw a conclusion. In some cases, the clinician did not ask for various reasons, such as a perceived lack of cooperation by the patient, emotional or psychiatric problems.

The factors identified as associated with HIV disclosure to partners in the context of pregnancy vary between studies, with all previous studies carried out in African countries [11, 12, 14, 17, 18, 22]. In our survey, Sub-Saharan African origin, being single, late HIV diagnosis during pregnancy, late booking, and unknown or HIV-seronegative status of the partner were independently related to non-disclosure. The women for whom the clinician did not know whether or not they had informed her partner had characteristics similar to the women in the non-disclosure category. Neither being unemployed nor initial maternal CD4 lymphocyte count remained associated with non-disclosure after adjustment. Other relevant socio-economic factors, such as educational level or income, might be associated, but were not recorded in this study.

One third of the single women did not disclose their HIV status to the child's father; by contrast, only 6.2% of women living with their partner had not revealed their HIV status to him. We did not collect information about the stability of relationship. However, fewer single women diagnosed during pregnancy than single women diagnosed before conception disclosed their HIV status to the father (31.8 vs. 56.6%, $P < 0.01$); this may reflect some single women loosing contact with the father during the pregnancy. Conversely, as disclosure was before booking for most of the women, this difference may reflect the higher degree of trust and dialogue within cohabiting couples. A meta-analysis of 17 studies in developing countries showed that, although fear of divorce being a major cause of non-disclosure, disclosure was not associated with the break-up of the marriage, with most of the women who disclosed their status to their partner reporting supportive reactions [11].

The partner was also HIV-positive for 29.7% of the women who disclosed their HIV status, but only 2.5% of those who did not. Conversely, 8.3% of the women who disclosed their HIV status reported that the partner had not been tested, versus 37.5% of those who had not disclosed their HIV status. In the absence of disclosure, the woman's knowledge of her partner's HIV status was less reliable. According to French guidelines, a free HIV test should be offered routinely to the partner as part of the prenatal care package [9]. The uptake rate for such tests has not been evaluated, but is thought to be quite low. Open discussion of this topic might lead to greater uptake of testing in expectant fathers and to more disclosure within couples.

Women born in Sub-Saharan Africa now account for three quarters of the French Perinatal HIV cohort. We found that 69% of these women had revealed their status to their partner (42% confirmed by clinician), whereas 86% of the women born in France (58% confirmed by clinician) had done so. The higher proportion of single women among African women cannot entirely account for this lower disclosure rate, because the association remained significant after adjustment for cohabitation status. Nevertheless, the rate of disclosure among African-born women giving birth in France tended to be higher than those reported in most antenatal care studies carried out in Sub-Saharan African countries [11, 18]. In Tanzania, the rate of disclosure to a partner was only 22% within 2 months after delivery and 40% after 4 years [14].

Another important finding of our study was the relationship between disclosure and optimal PMTCT. Women not revealing their HIV infection to their partner were more likely to have later access to care, including HIV screening, late booking and late initiation of ART. This association was independent of African origin, which was previously shown to be associated with later access to HIV testing and care [23]. Women who did not disclose their HIV status were also more likely to have a persistently detectable viral load at delivery, independently of the timing of treatment initiation. This pattern may reflect the impact on compliance with antiretroviral therapy of keeping HIV infection status secret. However, rather than a causal relationship, both non-disclosure and poor compliance may be related to common cultural, socioeconomic and psychological factors [24], particularly the difficulties coping with the stigma surrounding HIV infection [17, 25, 26].

The strong association between lack of postnatal prophylaxis and non-disclosure may partly reflect the difficulties of treating the newborn without the father's knowledge. In maternity wards, non-disclosure has ethical, legal and practical implications. Legally, the parents share responsibility for their child's care, and the partner cannot be denied information about his child's health if he asks for it. This may place the clinician in the awkward position of having to deal with the father's questions about his child's follow-up without disclosing confidential information about the mother. From a practical standpoint, the partner may be present in the delivery room, where MTCT prophylaxis, such as intravenous zidovudine, is administered. The woman's chart should therefore indicate that he is unaware of her HIV status.

We have found no other published survey investigating the direct relationship between non-disclosure and MTCT or prevention measures. Two studies in Kenya have shown that counseling and testing fathers is beneficial for PMTCT [10, 12]: greater use of nevirapine and formula milk feeding [12], lower vertical transmission rates [10]. In contexts other than pregnancy, disclosure of their infection status by subjects living with HIV was shown to be associated with treatment compliance in France [22] and the USA [27], but not in a survey of men in the UK [28].

Author's personal copy

Non-disclosure reflects social and psychological vulnerability, which may be due at least in part to the obstacles hindering the implementation of PMTCT strategies. Encouraging the disclosure of HIV status is a particularly important objective for couples that have or plan to have children. Antenatal couple counseling and testing has proved effective in several developing countries [12, 29]. In our study, the proportion of non optimal PMTCT strategies, although higher in women who did not disclose their HIV status than in those who did, remained low in both groups, with extensive use of HAART, very few cases of virological failure (10,000 cp/ml or more) close to delivery and no impact on the resulting rate of HIV transmission to neonates. This finding is encouraging as it demonstrates the efficacy of a health system promoting universal free access to HIV care, making it possible to reach the most socially underprivileged populations, including illegal immigrants. Nevertheless, these findings highlight the need to develop a multidisciplinary approach, and particularly psychological support, for women during (and also after) pregnancy and especially for single women who discovered their HIV infection during pregnancy. Women's HIV associations may be particularly suitable for this. Support during pregnancy may also be provided by people other than the father of child and it would be informative to investigate disclosure to other family members or friends. Furthermore, restrictions to free access may have a dramatic impact on the MTCT rate, particularly as concerns the most vulnerable women. Furthermore, progress must be made towards reducing the stigma still attached to HIV infection, particularly in people from Africa, and towards ensuring widespread access to HIV screening for future fathers.

Appendix

The following persons and institutions participated in the ANRS French Perinatal Cohort (EPF):Hôpital Nord, Amiens (Decaux N., Douadi Y., Gondry J., Li Thiao Te V., Schmit J.L.); Hôpital d'Angers (Fournié A.); Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil (Allisy C., Brault D.); Hôpital Robert Ballanger, Aulnay (Questiaux E., Zakaria A., Goldenstein C.); Hôpital de Bastia (Pincemaille O.); Hôpital de la Côte Basque, Bayonne (Bonnal F., Cayla C., Hernandorena X.); Hôpital Saint Jacques, Besançon (Estavoyer J.M., Maillet R.); Hôpital Avicenne, Bobigny (Bentata M.); Hôpital Jean Verdier, Bondy (Benoist L., Bolie S., Bonier N., Lachassine E., Rodrigues A.); Hôpital Pellegrin, Bordeaux (Douard D., Roux D., Schaeffer V.); Hôpital Clémenceau, Caen (Beucher G., Brouard J., Goubin P.); Hôpital André Rosemon, Cayenne (Elenga N.); Hôpital de Creil (Carpentier B., Duval-Arnould M., Kingue-Ekollo C.); Hôpital Intercommunal, Créteil (Garrait V., Lemerle S., Pichon C., Richier C., Touboul C.); Hôpital Béclère, Clamart (Bornarel D., Chambrin V., Clech L., Foix L'Hélias L., Labrune P., Schoen H.); Hôpital Louis Mourier, Colombes (Crenn-Hebert C., Floch-Tudal C., Mazy F., Hery E., Meier C.); Hôpital d'enfants, Dijon (Martha S., Reynaud I.); Hôpital Intercommunal, Evreux (Allouche C., Touré K.); Hôpital Francilien Sud, Evry-Corbeil (Chevojon P., Devidas A., Granier M., Marchand C., May A., Nguyen R., Turpault I.); Hôpital de Fontainebleau (Alissa K., Routier C.); Hôpital Victor Fouche, Fort de France (Hatchuel Y., William C.); Hôpital de Lagny (Chalvon Demersay A., Froguel E., Gourdel B., Lanty C.); Hôpital Les Oudairies, La Roche sur Yon (Aubry O., Brossier J.P., Esnault J.L., Leautez S., Perré P., Suaud I.); Hôpital de La Seyne sur Mer (Chamouilli J.M.); Hôpital André Mignot, Le Chesnay (Hentgen V., Messaoudi F.); Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (Fourcade C.; Fridman S.; Peretti D.); Hôpital Jeanne de Flandres, Lille (D'angelo S., Hammou Y., Mazingue F.); Hôpital de Longjumeau (Bailly-Salin P., Turpault I., Seaume H.); Hôpital Hôtel Dieu-Institut d'hématologie-oncologie pédiatrique, Lyon (Bertrand Y., Brochier C.; Cotte L., Kebaïli K., Tache N., Roussouly MJ., Thoirain V.); Hôpital François Quesnay, Mantes La Jolie (Delanete A., Doumet A., Granier F., Salomon JL.); Hôpital la Conception, Marseille (Cravello L.); Hôpital La Timone Marseille (Thuret I.); Hôpital de Meaux (Karaoui L., Lefèvre V.); Hôpital Marc Jacquet, Melun (Le Lorier B.); Hôpital Intercommunal, Montfermeil (Dehlinger M., Echard M., Mullard C., Talon P.); Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier (Benos P., Guigue N., Lalande M.); Hôpital Intercommunal, Montreuil (Heller-Roussin B., Riehl C., Winter C.); Maternité Régionale A. Pinard, Nancy (Hubert C.); Hôpital de Nantes (Brunet-François C., Mechinaud; Reliquet, V.), Hôpital l'Archet-Fondation Lenval, Nice (Bongain A., Deville A., Galiba E., Monpoux F.); Hôpital Caremeau, Nîmes (Dendale-Nguyen J.); Hôpital Orléans (Arsac P., Werner E.); Hôpital d'Orsay (Chanzy S., De Gennes C., Isart V.); Hôpital Bichat, Paris (Bastian H. Bourgeois-Moine A., Matheron S., Rajguru R.); Hôpital Cochin-Port Royal, Paris (Boudjoudi N., Firtion G., Fouchet M., Goupil I., Pannier A.); Hôpital Lariboisière, Paris (Ayral D., Ciraru-Vigneron N., Mouchnino G.); Hôpital Necker, Paris (Boucly S., Blanche S., Maignan A., Parat S., Rouzioux C., Viard,JP., Yamgnane A., Cayol V.); Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris (Bonmarchand M., De Montgolfier I., Quetin F., Edeb N., Lemercier D., Harif M., Marcel S., Pauchard M., Tubiana R.); Hôpital Robert Debré, Paris (Faye A., Garion D., Leveille S.; Levine M., Ottenwalter A., Recoules A.); Hôpital Saint-Antoine, Paris (Bui E., Carbonne B., Meyohas M.C., Rodriguez J.); Hôpital Saint Michel, Paris (Aufrant C.); Hôpital Tenon, Paris (Hervé F., Lebrette M.G.); Hôpital Trousseau, Paris

Author's personal copy

(Dollfus C., Tabone M.D., Vaudre G., Wallet A.); Hôpital Marechal Joffre, Perpignan (Bachelard G., Medus M.); Hôpital Les Abymes, Pointe-à-Pitre (Bataille H.); Hôpital René Dubos, Pontoise (Coursol A.); Hôpital Américain, Reims (Munzer M.); Hôpital Charles Nicolle, Rouen (Brossard V.); Hôpital de Saint-Denis (Allemon M.C., Bolot P., Ekoukou D., Ghibaudo N., Gyardeau S., Khuong M.A.); Hôpital Nord, Saint Etienne (Billiemaz K.); Hôpital de Saint Martin (Bissuel F. Walter V.); Hôpital de Haute Pierre-Hôpital Civil, Strasbourg (Cheneau M., Entz-Werle N., Favreau J., Partisani M.); Hôpital Chalucet, Toulon (Hittinger G.); Hôpital Paule de Viguier, Toulouse (Antras M., Armand E., Berrebi A., Tricoire J.) Hôpital Bretonneau, Tours (Besnier J.M., Nau P.); Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy (Neimann L.); Hôpital de Villeneuve Saint Georges (Chacé A., Guillot F., Matheron, I.)

References

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS clinical trials group protocol 076 study group. N Engl J Med. 1994;331(18):1173–80.
2. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS. 2008;22(2):289–99.
3. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;29(5):484–94.
4. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA. 2001;285(16):2083–93.
5. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005;40:458–65.
6. Newell ML, Huang S, Fiore S, et al. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. BMC Infect Dis 2007;7:60.
7. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. AIDS. 2008;22(8):973–81.
8. Centers for Diseases Control and Prevention. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection–United States, 1985–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55(21):592–7.
9. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris. France: Flammarion Médecine-Sciences; 2008.
10. Aluisio ABR, Jhon-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Farquhar C. Male partner HIV-1 testing and antenatal clinic attendance associated with reduced infant HIV-1 acquisition and mortality. Cap Town: IAS; 2009.
11. Medley A, Garcia-Moreno C, McGill S, Maman S. Rates, barriers and outcomes of HIV serostatus disclosure among women in developing countries: implications for prevention of mother-to-child transmission programmes. Bull World Health Organ. 2004; 82(4):299–307.
12. Farquhar C, Kiarie JN, Richardson BA, et al. Antenatal couple counseling increases uptake of interventions to prevent HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37(5):1620–6.
13. Sigxaxhe T, Mathews C. Determinants of disclosure by HIV positive women at khayelitsha mother to child transmission pilot project. Durban: International Conference on AIDS Jul 9–14; 2000 .
14. Antelman G, Smith Fawzi MC, Kaaya S, et al. Predictors of HIV-1 serostatus disclosure: a prospective study among HIV-infected pregnant women in Dar es Salaam, Tanzania. AIDS. 2001;15: 1865–74.
15. Diagne Gueye NR, Dolfus C, Tabone MD, et al. Psychosocial issues in HIV positive women during the perinatal period. Archives de pédiatrie. 2007;14(5):461–6.
16. Theuring S, Mbezi P, Luvanda H, Jordan-Harder B, Kunz A, Harms G. Male involvement in PMTCT services in Mbeya Region, Tanzania. AIDS Behav. 2009;13(1):92–102.
17. Makin JD, Forsyth BW, Visser MJ, Sikkema KJ, Neufeld S, Jeffery B. Factors affecting disclosure in South African HIV-positive pregnant women. AIDS Patient Care STDS. 2008;22(11): 907–16.
18. Brou H, Djohan G, Becquet R, et al. When do HIV-infected women disclose their HIV status to their male partner and why? A study in a PMTCT programme, Abidjan. PLoS Med. 2007; 4(12):e342.
19. Tubiana R, Matheron S, Le Chenadec J, et al. Extremely low risk of mother-to-child transmission of HIV in women starting HAART before pregnancy in the French perinatal cohort (ANRS EPF CO1/11). Boston: CROI; 2011.
20. SAS Institute. SAS User's guide: basics, version 9 edition: Cary: SAS Institute Inc.; 2006.
21. Forbes KM, Lomax N, Cunningham L, et al. Partner notification in pregnant women with HIV: findings from three inner-city clinics. HIV Med. 2008;9(6):433–5.
22. Peretti-Watel P, Spire B, Pierret J, Lert F, Obadia Y. Management of HIV-related stigma and adherence to HAART: evidence from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA 2003). AIDS Care. 2006; 18(3):254–61.
23. Jasseron C, Mandelbrot L, Tubiana R, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Sahara African immigrants and for French women? AIDS. 2008;22(12): 1503–11.
24. Preau M, Marcellin F, Carrieri MP, Lert F, Obadia Y, Spire B. Health-related quality of life in French people living with HIV in 2003: results from the national ANRS-EN12-VESPA Study. AIDS. 2007;21(1):S19–27.
25. Sayles JN, Wong MD, Kinsler JJ, Martins D, Cunningham WE. The association of stigma with self-reported access to medical care and antiretroviral therapy adherence in persons living with HIV/AIDS. J Gen Intern Med. 2009;24(10):1101–8.
26. Wolitski RJ, Pals SL, Kidder DP, Courtenay-Quirk C, Holtgrave DR. The effects of HIV stigma on health, disclosure of HIV status, and risk behaviour of homeless and unstably housed persons living with HIV. AIDS Behav. 2009;13(6):1222–32.
27. Stirratt MJ, Remien RH, Smith A, Copeland OQ, Dolezal C, Krieger D. The role of HIV serostatus disclosure in antiretroviral medication adherence. AIDS Behav. 2006;10(5):483–93.
28. Sherr L, Lampe F, Norwood S, et al. Adherence to antiretroviral treatment in patients with HIV in the UK: a study of complexity. AIDS Care. 2008;20(4):442–8.
29. Desgrees du Lou A, Brou H, Djohan G, et al. Beneficial effects of offering prenatal HIV counselling and testing on developing a HIV preventive attitude among couples. Abidjan, 2002–2005. AIDS Behav. 2009;13(2):348–55.

9- Discussion et conclusion

L'objectif de cette thèse était de décrire la prise en charge en France des femmes enceintes infectées par le VIH à l'ère des multithérapies, de mesurer les écarts par rapport aux recommandations, d'identifier des facteurs liés à des prises en charge non optimales du point de vue du risque de transmission et d'évaluer, par des méthodes observationnelles, l'efficacité des recommandations reposant sur un niveau de preuves limité dans certaines situations minoritaires.

1- Résultats principaux

a- Les stratégies non optimales de PTME sont rares en France

Les pratiques de PTME non recommandées, très minoritaires en France quelle que soit la période considérée, ont encore diminué au cours des dix dernières années. En 2009, on observait ainsi moins de 6% (et même moins de 1% pour certaines pratiques) de dépistage du VIH au dernier trimestre de grossesse, d'absence ou d'initiation au-delà de 32 semaines d'aménorrhées d'antirétroviraux, de traitement par monothérapie de zidovudine malgré une charge virale $\geq$ 10 000 cp/ml, d'accouchement par voie basse malgré une charge virale $\geq$ 400 cp/ml, d'absence de prophylaxie intra-partum, d'absence de prophylaxie post-natale du nouveau-né, et d'allaitement. En adéquation avec les recommandations depuis 2004, presque toutes les femmes ont reçu un cART pendant la grossesse en 2009. Reflet de cette excellente couverture thérapeutique et préventive, 94% des femmes présentaient en fin de grossesse une charge virale en dessous de 400 cp/ml et seulement 1,3% étaient en échec virologique (CV $\geq$ 10 000 cp/ml). Le taux de transmission mère-enfant du VIH est inférieur à 1% depuis 2003.

Certains aménagements à ces recommandations sont proposés pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2. Compte tenu de sa rareté - environ 2% des nouveaux diagnostics de VIH en France (150) – ces aménagements reposent sur des arguments indirects, issus principalement d'études antérieures à l'ère des multithérapies. Spontanément, en l'absence de prophylaxie périnatale, la transmission verticale du VIH-2 est plus faible que celle du VIH-1 : 0 à 4% (33 , 34 , 35 , 36 , 37) vs 15 à 40% (5 , 153 , 154 , 155). Entre 1986 et 1993, dans EPF, la transmission était de 1,3% pour le VIH-2 versus 17,5% pour le VIH-1. Nos travaux (chapitre 5) ont conforté la pertinence d'autoriser une prophylaxie par monothérapie de zidovudine et un accouchement par voie basse chez les femmes n'ayant pas d'indication pour elles-mêmes et hors primo-infection. C'est ainsi qu'entre 1997 et 2007, comparées aux femmes infectées par le VIH-1, les femmes infectées par le VIH-2 avaient reçu moins souvent, et plus tardivement un traitement antirétroviral, moins souvent une multithérapie, avaient plus souvent

accouché par voie basse et allaité. Mais même dans ces conditions, le taux de transmission est resté aussi faible qu'avant l'ère des cART et était similaire au taux actuel de transmission du VIH-1 (90).

b- Les accouchements par césarienne restent très fréquents, même en cas de charge virale bien contrôlée

Le taux de césarienne dans la cohorte EPF est élevé (52,7% entre 2005 et 2010) soit plus du double de celui observé dans la population générale française (126). Ce taux élevé est en partie expliqué par une proportion élevée de césarienne programmée, même chez les femmes ayant une charge virale bien contrôlée.

L'indication de césarienne programmée la plus souvent rapportée dans EPF était un utérus cicatriciel, secondaire à un antécédent de césarienne, isolé ou associé à une autre indication maternelle ou fœtale. Un seul antécédent de césarienne n'est pas une indication formelle à une nouvelle césarienne (131). Les données d'EPF ne permettent pas de prendre en compte le nombre d'antécédents de césarienne, mais il est vraisemblable que le contexte de la séropositivité maternelle incite les obstétriciens à éviter toute prise de risque et favorise les césariennes itératives (133). La demande peut aussi venir des femmes elles-mêmes, surtout si elles ont déjà expérimenté une césarienne à titre de PTME pour une grossesse antérieure.

Pour 17% des femmes dont la dernière charge virale disponible est inférieure à 400 cp/ml, la PTME était le seul motif de césarienne programmée rapporté, ce qui semble s'écarter à première vue des recommandations françaises récentes. Mais l'analyse des facteurs associés à la voie basse montre que les obstétriciens intègrent d'autres facteurs que la dernière charge virale pour décider ou non de s'abstenir d'une césarienne, et notamment la précocité de la première consultation obstétricale, du diagnostic, et de l'initiation du traitement.

Cette prudence vis-à-vis de la voie basse n'est peut-être pas sans risque. L'augmentation de la morbidité de la césarienne, rapportée en population générale (120 , 121, 122), est retrouvée dans EPF : les complications et les hospitalisations prolongées du post-partum sont plus élevées qu'en cas d'accouchement par voie basse. Or nos analyses, concordantes avec d'autres études (43, 55, 117, 118, 119), ne mettent pas en évidence un bénéfice de la césarienne programmée en termes de prévention de la transmission du VIH, par rapport à la voie basse, chez les femmes traitées par cART avec un bon contrôle virologique. L'évaluation du rapport bénéfices/risques de cette stratégie reste d'actualité.

c- Certaines situations obstétricales, autrefois à risque, ne sont plus associées à une augmentation de la transmission périnatale du VIH à l'ère des cART

La diminution spectaculaire du taux de transmission mère-enfant du VIH dans les pays industrialisés, l'augmentation de l'âge maternel chez les femmes enceintes séropositives et le souhait de mener une grossesse avec les mêmes exigences de sécurité pour la santé de l'enfant, en dehors du risque de transmission, sont à l'origine d'une demande croissante de dépistage prénatal, en particulier de trisomie 21. Nos travaux ont rapporté des résultats rassurants pour la réalisation d'une amniocentèse sous multithérapie, alors qu'elle était associée à un risque accru de transmission avant l'ère des cART (91). Ces résultats ont été renforcés par deux autres études postérieures concordantes (210 , 211). Les recommandations actuelles préconisent de débuter une multithérapie au moins 15 jours avant l'amniocentèse (68) .

Nos travaux vont également dans le même sens concernant l'accouchement par voie basse chez les femmes recevant une multithérapie, le taux de transmission étant très bas et strictement similaire à celui observé avec une césarienne programmée lorsque la charge virale était bien contrôlée, ce qui est également retrouvé par d'autres auteurs (43, 55, 117, 118, 119).

Une analyse est en cours pour réévaluer dans EPF le risque de transmission en fonction de la durée de rupture des membranes. Sur ce sujet, une étude canadienne n'a pas montré d'augmentation du risque de transmission chez les femmes avec une charge virale bien contrôlée (135) de même qu'une étude espagnole chez des femmes traitées par multithérapie (136).

Une autre étude, réalisée dans EPF, a montré l'absence de risque supplémentaire de transmission en cas de grossesses multiples chez les femmes enceintes recevant une multithérapie (38).

Néanmoins, la validité de ces résultats rassurants devrait être confirmée par des études collaboratives. Un nombre important de sujets est nécessaire pour mettre en évidence des écarts peu importants avec une puissance suffisante, compte tenu des taux de transmission très faibles dans les pays industrialisés.

d- Les stratégies de PTME non optimales sont liées à des marqueurs de conditions de vie précaires

Un dépistage du VIH effectué après 28 semaines, est toujours trop tardif pour la mise en place d'une PTME optimale. Entre 2005 et 2009, ce retard était plus fréquent chez les femmes sans activité professionnelle, chez celles vivant seules, n'ayant pas révélé leur propre séropositivité VIH au père de l'enfant à naître ou lorsque le père n'était pas testé. De même, l'absence d'activité professionnelle et la non révélation de la séropositivité était associée à une initiation tardive du traitement antirétroviral et à une plus grande fréquence de charge virale détectable à l'accouchement, indépendamment l'un de l'autre.

Notre analyse publiée en 2008, concernant des femmes séropositives ayant accouché avant 2005 en France, montrait qu'un dépistage tardif du VIH était plus fréquent chez les femmes migrantes d'un pays d'Afrique sub-saharienne que chez les femmes originaires de France métropolitaine. Ce dépistage tardif entraînait chez elles une initiation plus tardive du traitement antirétroviral. Il n'y avait pas de différences pour les autres stratégies non optimales de PTME et, contrairement aux idées reçues et aux pratiques dans les pays africains, le taux de césarienne inappropriée, de même que le taux de césarienne en général, n'était pas plus faible chez les femmes africaines accouchant en France que chez les françaises, et l'allaitement était aussi rare chez elles.

Bien que les diagnostics tardifs aient diminué chez les femmes migrantes d'Afrique par rapport à la période précédente, l'écart avec les femmes nées en France restait significatif. Après ajustement sur l'activité professionnelle et le statut marital de la mère ainsi que sur le statut VIH du père, l'odds ratio diminuait en partie et l'association n'était plus significative, suggérant le rôle partiellement explicatif des conditions de vie.

Les migrantes représentent près de 80% des femmes enceintes infectées par le VIH accouchant en France. Leurs conditions de vie sont plus précaires que celles des femmes nées en France métropolitaine : 23,8 % des femmes du premier groupe vivaient seules et sans travail versus 6,4% des femmes nées en France métropolitaine. De même, seulement 25,0% des femmes nées en Afrique sub-saharienne vivaient en couple, avaient une activité professionnelle et un conjoint qui travaillait versus 52,8% des femmes nées en France métropolitaine, ($p<0,01$). Les premières sont également plus nombreuses à ne pas avoir révélé leur statut VIH au père de l'enfant à naître.

Plusieurs études en population générale française ont mis en évidence les relations entre un mauvais état de santé et un moindre recours aux soins avec une situation économique et

sociale défavorisée, un faible accès à une assurance complémentaire de santé et une intégration sociale insuffisante des immigrés (212 , 213 , 214 , 215 , 216 , 217). L'Enquête périnatale nationale (EPN) a mis en évidence une augmentation de la fréquence des surveillances prénatale limitées chez les femmes immigrées, surtout originaires d'Afrique sub-saharienne (126, 218).

Le secret vis-à-vis du VIH, associé à des pratiques de PTME moins optimales, s'inscrit également dans ce contexte de précarité et d'isolement, susceptible de fragiliser l'accès au système de soins et aux démarches à suivre pour en bénéficier.

2- Limites des travaux

La cohorte EPF est la seule cohorte nationale en France et l'une des plus larges et anciennes à l'échelle internationale dans le domaine de la transmission mère-enfant du VIH. Cette cohorte inclut environ 70% des femmes enceintes séropositives accouchant en France avec une bonne exhaustivité au niveau de chaque maternité participante, permettant de servir d'observatoire des pratiques de PTME en France. Néanmoins, il est possible que les pratiques non optimales soient un peu sous-estimées. Certaines régions à faible prévalence du VIH, sont mal couvertes ; de même, les sites les mieux représentés sont les maternités universitaires ou de taille importante. Il se peut ainsi que l'on couvre moins bien les structures moins habituées à prendre en charge des femmes enceintes séropositives. Mais les données d'EPF ne montrent pas de différences majeures dans les pratiques entre petites et grosses maternités. Enfin, le refus de participation des femmes peut être lié à un refus global de prise en charge ou à des conditions de vie plus précaires. Mais le taux de refus est rare et ne devrait pas avoir un poids important dans les estimations globales.

Par ailleurs, le niveau d'études, la catégorie socioprofessionnelle ou les revenus du foyer, non collectés dans EPF, ainsi que l'ancienneté de la résidence en France, collectée seulement depuis 2008, sont des facteurs que nous aurions souhaité prendre en compte pour mieux comprendre les enjeux liés aux conditions de vie de ces femmes sur la prise en charge de leur grossesse.

3- Perspectives

Certains travaux sont en cours dans le prolongement de cette thèse : une analyse de la relation entre transmission périnatale du VIH et durée de rupture des membranes chez les femmes traitées par multithérapie : l'évaluation de « l'effet centre » sur le risque de pratiques non

optimales, avec un modèle hiérarchique pour intégrer des facteurs liés à la maternité d'accouchement (niveau, type, taille, nombre d'accouchements, localisation).

Une collaboration est en court entre la cohorte EPF et une cohorte de femmes enceintes (GHU Paris Nord) visant à étudier l'impact de la précarité maternelle sur la prise en charge des grossesses, comportant notamment des auto-questionnaires et des questionnaires en face-à-face.

CONCLUSION

Le contexte en France est favorable à l'application des stratégies de PTME : le dépistage du VIH y est gratuit et systématiquement proposé aux femmes enceintes au cours du premier trimestre de grossesse, les traitements et la césarienne programmée sont remboursés par la sécurité sociale et l'allaitement artificiel est très fréquent en France en population générale, ne suscitant pas de stigmatisation particulière. De plus, EPF contribue depuis sa création à mobiliser un large réseau de cliniciens motivés et informés pour la prise en charge des femmes enceintes séropositives, ce qui favorise l'application des recommandations à l'échelle nationale.

Nos résultats sont globalement encourageants. Les pratiques non optimales sont rares et les écarts liés à l'origine géographique ou à des facteurs socio-économiques n'ont pas de répercussion visible sur le taux de transmission mère-enfant du VIH. Ces résultats sont vraisemblablement dus, en grande partie, à l'accès gratuit et universel aux soins pour l'infection à VIH et pour la prise en charge anténatale. Il est fondamental de maintenir un tel accès pour les femmes migrantes en situation irrégulière, à l'origine d'une précarité plus grande encore et favorisant sans doute des situations les plus à risque, et notamment un dépistage trop tardif du VIH.

Le plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014 prévoit de poursuivre les actions de prévention en adoptant des stratégies prenant en compte la place des migrants dans tous les lieux de la société française pluriculturelle (structures sanitaires, sociales, médias,…), d'une part, et, d'autre part, dans des réseaux spécifiques que certains migrants peuvent parfois utiliser (service administratif spécifique, culturel, médias ou associations communautaires,…) (219).

Le maintien du secret du statut VIH de la mère vis-à-vis de l'entourage et du père de l'enfant, rend plus difficile l'application des stratégies de PTME. Nous avons montré que ce secret était maintenu plus souvent par les femmes dont le partenaire n'était pas lui-même dépisté. L'application en pratique du dépistage du VIH du conjoint, en principe systématiquement proposé dans le cadre des consultations prénatales, est mal évaluée, mais certainement insuffisante. La méconnaissance de l'infection VIH du conjoint de femmes séronégatives peut être à l'origine de primo-infections en cours de grossesse, elles-mêmes responsables d'une partie des transmissions verticales méconnues en période périnatale.

Un accompagnement pluridisciplinaire des femmes enceintes séropositives, intégrant un soutien psychologique et social, est souhaitable, s'appuyant notamment sur des associations et des groupes de soutien pour limiter l'isolement social et affectif et aider les femmes qui craignent le rejet et la stigmatisation à la suite de l'annonce de leur séropositivité.

10- Bibliographie

1. UNAIDS. UNAIDS WorldAIDSday Report. 2011.
2. Newell ML, Peckham C. Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. Aids. 1993;7 Suppl 1:S91-7.
3. Bulterys M, Lepage P. Mother-to-child transmission of HIV. Curr Opin Pediatr. 1998 Apr;10(2):143-50.
4. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
5. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. Jama. 2000 Mar 1;283(9):1175-82.
6. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995 Apr 15;8(5):506-10.
7. WHO. HIV in pregnancy: a review. WHO UNAIDS 1999; occsional Paper. 1999.
8. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, et al. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Aids. 1993 Nov;7 Suppl 2:S49-52.
9. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Am J Epidemiol. 1995 Dec 15;142(12):1330-7.
10. Mandelbrot L, Burgard M, Teglas JP, Benifla JL, Khan C, Blot P, et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. Aids. 1999 Oct 22;13(15):2143-9.
11. Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. Jama. 2001 Feb 14;285(6):709-12.
12. Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. Clin Perinatol. 2010 Dec;37(4):721-37, vii.
13. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. Lancet. 1992 Sep 5;340(8819):585-8.
14. Mayaux MJ, Blanche S, Rouzioux C, Le Chenadec J, Chambrin V, Firtion G, et al. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: the French Cohort Study: 7 years of follow-up observation. The French Pediatric HIV Infection Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995 Feb 1;8(2):188-94.
15. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. Jama. 2000 Mar 1;283(9):1167-74.
16. John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nkengasong J, Read JS, et al. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Feb 1;35(2):196-202.

17. Coutsoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. J Infect Dis. 2004 Jun 15;189(12):2154-66.
18. Bulterys M, Ellington S, Kourtis AP. HIV-1 and breastfeeding: biology of transmission and advances in prevention. Clin Perinatol. 2010 Dec;37(4):807-24, ix-x.
19. Johnson LF, Stinson K, Newell ML, Bland RM, Moultrie H, Davies MA, et al. The contribution of maternal HIV seroconversion during late pregnancy and breastfeeding to mother-to-child transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 Apr 1;59(4):417-25.
20. Moses SE, Tosswill J, Sudhanva M, Poulton M, Zuckerman M. HIV-1 seroconversion during pregnancy resulting in vertical transmission. J Clin Virol. 2008 Feb;41(2):152-3.
21. Thomas PA, Weedon J, Krasinski K, Abrams E, Shaffer N, Matheson P, et al. Maternal predictors of perinatal human immunodeficiency virus transmission. The New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. Pediatr Infect Dis J. 1994 Jun;13(6):489-95.
22. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1996 Nov 28;335(22):1621-9.
23. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. N Engl J Med. 1996 Jun 20;334(25):1617-23.
24. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. Jama. 1996 Feb 28;275(8):599-605.
25. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, Mandelbrot L, Ciraru-Vigneron N, et al. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. J Infect Dis. 1997 Jan;175(1):172-5.
26. Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup RA, Muldoon M, Macken C, et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. Nat Med. 1997 May;3(5):549-52.
27. Pitt J, Brambilla D, Reichelderfer P, Landay A, McIntosh K, Burns D, et al. Maternal immunologic and virologic risk factors for infant human immunodeficiency virus type 1 infection: findings from the Women and Infants Transmission Study. J Infect Dis. 1997 Mar;175(3):567-75.
28. Thea DM, Steketee RW, Pliner V, Bornschlegel K, Brown T, Orloff S, et al. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. Aids. 1997 Mar 15;11(4):437-44.
29. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med. 1999 Aug 5;341(6):394-402.
30. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. Aids. 1999 Jul 30;13(11):1377-85.
31. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med. 1999 Aug 5;341(6):385-93.

32. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Apr 15;29(5):484-94.
33. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge-Njie R, et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on mother-child transmission of HIV. Aids. 2000 Mar 10;14(4):441-8.
34. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, Vetter KM, Sibailly T, Brattegaard K, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. Jama. 1994 Aug 10;272(6):462-6.
35. EPF. Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Pediatr Infect Dis J. 1994 Jun;13(6):502-6.
36. Andreasson PA, Dias F, Naucler A, Andersson S, Biberfeld G. A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau. Aids. 1993 Jul;7(7):989-93.
37. Matheron S, Courpotin C, Simon F, Di Maria H, Balloul H, Bartzack S, et al. Vertical transmission of HIV-2. Lancet. 1990 May 5;335(8697):1103-4.
38. Palladino Sili Scavalli C, Mandelbrot L, Berrebi A, Batallan A, Cravello L, Pannier E, et al. Twin pregnancy as a risk factor for mother-to-child transmission of HIV-1: trends over 20 years. Aids. 2007 May 11;21(8):993-1002.
39. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. Am J Obstet Gynecol. 1996 Sep;175(3 Pt 1):661-7.
40. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. Jama. 1998 Jul 1;280(1):55-60.
41. Collaboration. EMoD. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. Lancet. 1999 Mar 27;353(9158):1035-9.
42. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. N Engl J Med. 1999 Apr 1;340(13):977-87.
43. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. Aids. 2008 Jan 11;22(2):289-99.
44. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP, et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol. 1995 Aug;173(2):585-9.
45. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies.The International Perinatal HIV Group. Aids. 2001 Feb 16;15(3):357-68.
46. Frenkel LM, Cowles MK, Shapiro DE, Melvin AJ, Watts DH, McLellan C, et al. Analysis of the maternal components of the AIDS clinical trial group 076 zidovudine regimen in the prevention of mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis. 1997 Apr;175(4):971-4.

47. Shapiro DE, Sperling RS, Coombs RW. Effect of zidovudine on perinatal HIV-1 transmission and maternal viral load. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study Group. Lancet. 1999 Jul 10;354(9173):156; author reply 7-8.
48. Newell ML, Parazzini F, Mandelbrot L, Peckham C, Semprini A, Bazin B, et al. A randomised trial of mode of delivery in women infected with the human immunodeficiency virus. Br J Obstet Gynaecol. 1998 Mar;105(3):281-5.
49. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. Jama. 2001 Apr 25;285(16):2083-93.
50. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. J Infect Dis. 2001 Feb 15;183(4):539-45.
51. 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 Jul 10;288(2):189-98.
52. European, Collaborative, Study. Mother-To-Child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005;40:458-65.
53. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection--United States, 1985-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Jun 2;55(21):592-7.
54. Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL, et al. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. BMC Infect Dis. 2007;7:60.
55. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. Aids. 2008 May 11;22(8):973-81.
56. Fowler MG, Gable AR, Lampe MA, Etima M, Owor M. Perinatal HIV and its prevention: progress toward an HIV-free generation. Clin Perinatol. 2010 Dec;37(4):699-719, vii.
57. Tubiana R, Matheron S, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Blanche S, et al. Extremely Low Risk of Mother-To-Child Transmission of HIV in Women Starting HAART before Pregnancy in the French Perinatal Cohort (ANRS EPF CO1/11). CROI; 2011; BOSTON; 2011.
58. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). Clin Infect Dis. 2010 Feb 15;50(4):585-96.
59. Mahy M, Stover J, Kiragu K, Hayashi C, Akwara P, Luo C, et al. What will it take to achieve virtual elimination of mother-to-child transmission of HIV? An assessment of current progress and future needs. Sex Transm Infect. 2010 Dec;86 Suppl 2:ii48-55.
60. UNAIDS. Plan Mondial pour éliminer les nouvelles infections à VIH chez les enfants à l'horizon 2015 et maintenir leurs mères en vie. 2011.
61. WHO Expert Consultation on new and emerging evidence on the use of antiretroviral drugs for the prevention of mother-to-child transmision of HIV: Conclusions of the consultation. 2008.
62. Bulterys M, Fowler MG, Van Rompay KK, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding: past, present, and future. J Infect Dis. 2004 Jun 15;189(12):2149-53.
63. Kuhn L, Reitz C, Abrams EJ. Breastfeeding and AIDS in the developing world. Curr Opin Pediatr. 2009 Feb;21(1):83-93.

64. Cavarelli M, Scarlatti G. Human immunodeficiency virus type 1 mother-to-child transmission and prevention: successes and controversies. J Intern Med. 2011 Dec;270(6):561-79.
65. WHO. antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants Recommandations for a public health approach 2010 version. 2010.
66. Buchholz B, Beichert M, Marcus U, Grubert T, Gingelmaier A, Haberl A, et al. German-Austrian recommendations for HIV1-therapy in pregnancy and in HIV1-exposed newborn, update 2008. Eur J Med Res. 2009 Nov 3;14(11):461-79.
67. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana,Grupo de Estudio de Sida, Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad y Consumo. 2009.
68. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris; 2010.
69. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. 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. 2011 Sep. 14, 2011:pp 1-207.
70. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali
e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 2011.
71. Loutfy MR, Margolese S, Money DM, Gysler M, Hamilton S, Yudin MH. Canadian HIV Pregnancy Planning Guidelines. J Obstet Gynaecol Can. 2012 Jun;34(6):575-90.
72. de Ruiter A, Taylor G, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. 2012 30 April 2012.
73. U.S. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents: Incorporating Commentary to Adapt the Guidelines to the Australasian Setting,Australasian Society for HIV Medicine. 2012.
74. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. 2011.
75. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris; 2008.
76. Chee CC, Mortier E, Dupont C, Bloch M, Simonpoli AM, Rouveix E. Medical and social differences between French and migrant patients consulting for the first time for HIV infection. AIDS Care. 2005 May;17(4):516-20.
77. Dray-Spira R, Persoz A, Boufassa F, Gueguen A, Lert F, Allegre T, et al. Employment loss following HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapies. Eur J Public Health. 2006 Feb;16(1):89-95.
78. Dray-Spira R, Lert F. Living and working with HIV in France in 2003: results from the ANRS-EN12-VESPA Study. Aids. 2007 Jan;21 Suppl 1:S29-36.
79. Dray-Spira R, Legeai C, Le Den M, Boue F, Lascoux-Combe C, Simon A, et al. Burden of HIV disease and comorbidities on the chances of maintaining employment in the era of sustained combined antiretoviral therapies use. Aids. 2012 Jan 14;26(2):207-15.
80. Hamers FF, Downs AM. The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies? Lancet. 2004 Jul 3-9;364(9428):83-94.
81. Fakoya I, Reynolds R, Caswell G, Shiripinda I. Barriers to HIV testing for migrant black Africans in Western Europe. HIV Med. 2008 Jul;9 Suppl 2:23-5.
82. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. Antivir Ther. 2007;12(1):89-96.

83. Peretti-Watel P, Spire B, Schiltz MA, Bouhnik AD, Heard I, Lert F, et al. Vulnerability, unsafe sex and non-adherence to HAART: evidence from a large sample of French HIV/AIDS outpatients. Soc Sci Med. 2006 May;62(10):2420-33.
84. Falagas ME, Zarkadoulia EA, Pliatsika PA, Panos G. Socioeconomic status (SES) as a determinant of adherence to treatment in HIV infected patients: a systematic review of the literature. Retrovirology. 2008;5:13.
85. Stirratt MJ, Remien RH, Smith A, Copeland OQ, Dolezal C, Krieger D. The role of HIV serostatus disclosure in antiretroviral medication adherence. AIDS Behav. 2006 Sep;10(5):483-93.
86. Peretti-Watel P, Spire B, Pierret J, Lert F, Obadia Y. Management of HIV-related stigma and adherence to HAART: evidence from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA 2003). AIDS Care. 2006 Apr;18(3):254-61.
87. Farquhar C, Kiarie JN, Richardson BA, Kabura MN, John FN, Nduati RW, et al. Antenatal couple counseling increases uptake of interventions to prevent HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Dec 15;37(5):1620-6.
88. Auvinen J, Suominen T, Valimaki M. Male participation and prevention of human immunodeficiency virus (HIV) mother-to-child transmission in Africa. Psychol Health Med. 2010 May;15(3):288-313.
89. Aluisio A, Richardson BA, Bosire R, John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Farquhar C. Male antenatal attendance and HIV testing are associated with decreased infant HIV infection and increased HIV-free survival. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Jan;56(1):76-82.
90. 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. Clin Infect Dis. 2010 Oct 1;51(7):833-43.
91. 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 Hepatites Virales French Perinatal Cohort. Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb;200(2):160 e1-9.
92. Jasseron C, Mandelbrot L, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, Dollfus C, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Sahara African immigrants and for French women? Aids. 2008 Jul 31;22(12):1503-11.
93. Jasseron C, Mandelbrot L, Dollfus C, Trocme N, Tubiana R, Teglas JP, et al. Non-Disclosure of a Pregnant Woman's HIV Status to Her Partner is Associated with Non-Optimal Prevention of Mother-to-Child Transmission. AIDS Behav. 2011;DOI.
94. Blondel B. Augmentation des naissances gémellaires et conséquences sur la santé. JGYN. 2009 dec 2009;38(8S1):7-17.
95. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. Bjog. 2008 Aug;115(9):1078-86.
96. Nishimoto TM, Eluf Neto J, Rozman MA. [Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV-I): evaluation of control measures in the city of Santos]. Rev Assoc Med Bras. 2005 Jan-Feb;51(1):54-60.
97. Petry KU. [HIV and pregnancy]. MMW Fortschr Med. 2005 Apr 25;147 Spec No 1:63-5.
98. The mother-to-child HIV transmission epidemic in Europe: evolving in the East and established in the West. Aids. 2006 Jun 26;20(10):1419-27.
99. Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllensten K, Lidman K, Gisslen M, et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003: trends in epidemiology and vertical transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Aug 1;42(4):484-9.

100. Orio M, Pena JM, Rives MT, Sanz M, Bates I, Madero R, et al. [Changes in vertical HIV transmission: comparison between 1994 and 2004]. Med Clin (Barc). 2007 Mar 10;128(9):321-4.
101. Floridia M, Tamburrini E, Bucceri A, Tibaldi C, Anzidei G, Guaraldi G, et al. Pregnancy outcomes and antiretroviral treatment in a national cohort of pregnant women with HIV: overall rates and differences according to nationality. Bjog. 2007 Jul;114(7):896-900.
102. Rasmussen MB, Rasmussen JB, Nielsen VR, Herlin T, Fisker N, Hornstrup MK, et al. [Prevention of vertical transmission of HIV in Denmark]. Ugeskr Laeger. 2008 Aug 18;170(34):2567-70.
103. Padua E, Almeida C, Nunes B, Cortes Martins H, Castela J, Neves C, et al. Assessment of mother-to-child HIV-1 and HIV-2 transmission: an AIDS reference laboratory collaborative study. HIV Med. 2009 Mar;10(3):182-90.
104. Wada Y, Hasuo Y, Kita T, Tsukahara Y, Togawa M, Yoshino N, et al. [HIV infected pregnant women in Japan and prevention of mother-to-child transmission]. Nihon Rinsho. Mar;68(3):450-5.
105. Agmon-Levin N, Elbirt D, Asher I, Torten D, Cohen Y, Gradestein S, et al. Prevention of human immunodeficiency virus mother-to-child transmission in Israel. Int J STD AIDS. 2009 Jul;20(7):473-6.
106. Giles ML, McDonald AM, Elliott EJ, Ziegler JB, Hellard ME, Lewin SR, et al. Variable uptake of recommended interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV in Australia, 1982-2005. Med J Aust. 2008 Aug 4;189(3):151-4.
107. McDonald AM, Zurynski YA, Wand HC, Giles ML, Elliott EJ, Ziegler JB, et al. Perinatal exposure to HIV among children born in Australia, 1982-2006. Med J Aust. 2009 Apr 20;190(8):416-20.
108. Delicio AM, Milanez H, Amaral E, Morais SS, Lajos GJ, e Silva JL, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in aten years period. Reprod Health. 2011;8:35.
109. Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, Brophy JC, Bitnun A, Samson LM, et al. A national review of vertical HIV transmission. Aids. 2012 Mar 27;26(6):757-63.
110. Mofenson LM. Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. Clin Infect Dis. 2010 May 15;50 Suppl 3:S130-48.
111. Tang J, Nour NM. HIV and Pregnancy in Resource-Poor Settings. Rev Obstet Gynecol. 2010 Spring;3(2):66-71.
112. Kuhn L, Stein ZA. Mother-to-infant HIV transmission: timing, risk factors and prevention. Paediatr Perinat Epidemiol. 1995 Jan;9(1):1-29.
113. Bobat R, Coovadia H, Coutsoudis A, Moodley D. Determinants of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection in a cohort from Durban, South Africa. Pediatr Infect Dis J. 1996 Jul;15(7):604-10.
114. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in Italy: temporal trends and determinants of infection. The Italian Collaborative Study on HIV infection in pregnancy. Hum Reprod. 1999 Jan;14(1):242-6.
115. Grosch-Worner I, Schafer A, Obladen M, Maier RF, Seel K, Feiterna-Sperling C, et al. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. Aids. 2000 Dec 22;14(18):2903-11.
116. Determinants of mother-to-infant human immunodeficiency virus 1 transmission before and after the introduction of zidovudine prophylaxis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002 Sep;156(9):915-21.
117. Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. HIV Med. 2010 Jul 1;11(6):368-78.

118. Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Read JS. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: the role of cesarean delivery. Clin Perinatol. 2010 Dec;37(4):777-85, ix.
119. Boer K, Nellen JF, Patel D, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. Bjog. 2007 Feb;114(2):148-55.
120. Hadar E, Melamed N, Tzadikevitch-Geffen K, Yogev Y. Timing and risk factors of maternal complications of cesarean section. Arch Gynecol Obstet. 2011 Apr;283(4):735-41.
121. Loverro G, Greco P, Vimercati A, Nicolardi V, Varcaccio-Garofalo G, Selvaggi L. Maternal complications associated with cesarean section. J Perinat Med. 2001;29(4):322-6.
122. Pallasmaa N, Ekblad U, Aitokallio-Tallberg A, Uotila J, Raudaskoski T, Ulander VM, et al. Cesarean delivery in Finland: maternal complications and obstetric risk factors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Jul;89(7):896-902.
123. Guise JM, Eden K, Emeis C, Denman MA, Marshall N, Fu RR, et al. Vaginal birth after cesarean: new insights. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2010 Mar(191):1-397.
124. Vilain A, DRESS. Les maternités en 2010, Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale. Études et résultats. 2011 6 oct 2011;n° 776.
125. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011 Dec 22.
126. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010 : les naissances en 2010 et l'évolution depuis 2003: Paris : INSERM ; Ministère du travail , de l'emploi et de la Santé; 2011.
127. Zeitlin J, Mohangoo A, Cuttini M, Alexander S, Barros H, Blondel B, et al. The European Perinatal Health Report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe. J Epidemiol Community Health. 2009 Sep;63(9):681-2.
128. Zimbeck M, Mohangoo A, Zeitlin J. The European perinatal health report: delivering comparable data for examining differences in maternal and infant health. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Oct;146(2):149-51.
129. project E-P. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT. 2008.
130. Suy A, Hernandez S, Thorne C, Lonca M, Lopez M, Coll O. Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: impact on mode of delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Aug;139(2):127-32.
131. HAS. Indications de la césarienne programmée à terme - Méthode Recommandations pour la prtaique clinique - Argumentaire scientifique; 2012 Janvier 2012.
132. ACOG Practice bulletin no. 115: Vaginal birth after previous cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2010 Aug;116(2 Pt 1):450-63.
133. Pollet J. Voie d'accouchement chez les patientes infectées par le VIH. Bilan, analyse et prespectives après étude des 89 cas pris en charge à l'hôpital jeanne de Flandre entre 2005 et 2009 [Medical]. Lille; 2010.
134. Rodrigues A, Faucher P, Batallan A, Allal L, Legac S, Matheron S, et al. [Mode of delivery of HIV-infected women: a retrospective study of 358 pregnancies followed in the same hospital between 2000 and 2004]. Gynecol Obstet Fertil. 2006 Apr;34(4):304-11.
135. Mark S, Murphy KE, Read S, Bitnun A, Yudin MH. HIV Mother-to-Child Transmission, Mode of Delivery, and Duration of Rupture of Membranes: Experience in the Current Era. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:267969.
136. Garcia-Tejedor A, Maiques V, Perales A, Lopez-Aldeguer J. Influence of highly active antiretroviral treatment (HAART) on risk factors for vertical HIV transmission. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(8):882-7.

137. Louis J, Landon MB, Gersnoviez RJ, Leveno KJ, Spong CY, Rouse DJ, et al. Perioperative morbidity and mortality among human immunodeficiency virus infected women undergoing cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2007 Aug;110(2 Pt 1):385-90.
138. Lapaire O, Irion O, Koch-Holch A, Holzgreve W, Rudin C, Hoesli I. Increased peri- and post-elective cesarean section morbidity in women infected with human immunodeficiency virus-1: a case-controlled multicenter study. Arch Gynecol Obstet. 2006 Jun;274(3):165-9.
139. Fiore S, Newell ML, Thorne C. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. Aids. 2004 Apr 9;18(6):933-8.
140. Vimercati A, Greco P, Loverro G, Lopalco PL, Pansini V, Selvaggi L. Maternal complications after caesarean section in HIV infected women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000 May;90(1):73-6.
141. Watts DH, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Whitehouse J, Fowler MG, et al. Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of < or = 500/microL. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jul;183(1):100-7.
142. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, Pannier E, Le Bret T, Brival ML, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol. 2002 Apr;186(4):784-9.
143. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, Zorrilla C, Landesman S, Brown G, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the women and infants transmission study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001 Mar 1;26(3):236-45.
144. Read JS, Newell MK. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD005479.
145. Livingston EG, Huo Y, Patel K, Brogly SB, Tuomala R, Scott GB, et al. Mode of delivery and infant respiratory morbidity among infants born to HIV-1-infected women. Obstet Gynecol. Aug;116(2 Pt 1):335-43.
146. Kreitchmann R, Cohen RA, Stoszek SK, Pinto JA, Losso M, Pierre R, et al. Mode of delivery and neonatal respiratory morbidity among HIV-exposed newborns in Latin America and the Caribbean: NISDI Perinatal-LILAC Studies. Int J Gynaecol Obstet. Aug;114(2):91-6.
147. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Diago V, Molina JM, Borras D, Perales-Puchalt A, et al. Perioperative cesarean delivery morbidity among HIV-infected women under highly active antiretroviral treatment: a case-control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Nov;153(1):27-31.
148. ACOG committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000 (replaces number 219, August 1999). Int J Gynaecol Obstet. 2001 Jun;73(3):279-81.
149. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of HIV in Pregnancy. Green-top guideline. 2010 2010 June;39(Second edition).
150. Cazein F, Lot F, Pillonel J, Pinget R, al e. HIV and AIDS surveillance in France, 2006 BEH thématique. 2007 27 Nov 2007;46-47:386.
151. Matheron S, Pueyo S, Damond F, Simon F, Lepretre A, Campa P, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. Aids. 2003 Dec 5;17(18):2593-601.
152. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. Science. 1994 Sep 9;265(5178):1587-90.

153. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European Collaborative Study. Lancet. 1991 Feb 2;337(8736):253-60.
154. Lepage P, Van de Perre P, Msellati P, Hitimana DG, Simonon A, Van Goethem C, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and its determinants: a cohort study in Kigali, Rwanda. Am J Epidemiol. 1993 Mar 15;137(6):589-99.
155. Lallemant M, Le Coeur S, Samba L, Cheynier D, M'Pele P, Nzingoula S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 in Congo, central Africa. Congolese Research Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. Aids. 1994 Oct;8(10):1451-6.
156. von Linstow ML, Rosenfeldt V, Lebech AM, Storgaard M, Hornstrup T, Katzenstein TL, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Denmark, 1994-2008. HIV Med. 2010 Feb 8.
157. Simon F, Matheron S, Tamalet C, Loussert-Ajaka I, Bartczak S, Pepin JM, et al. Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. Aids. 1993 Nov;7(11):1411-7.
158. Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, Gueye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME, et al. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. J Infect Dis. 1999 Oct;180(4):1116-21.
159. Ariyoshi K, Jaffar S, Alabi AS, Berry N, Schim van der Loeff M, Sabally S, et al. Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. Aids. 2000 Mar 10;14(4):339-44.
160. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, Damond F, Bonnet F, Simon F, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. Aids. 2008 Feb 19;22(4):457-68.
161. Sankale JL, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ. Genetic characterization of viral quasispecies in blood and cervical secretions of HIV-1- and HIV-2-infected women. AIDS Res Hum Retroviruses. 1998 Nov 1;14(16):1473-81.
162. Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med. 2004 Jul 15;351(3):217-28.
163. HAS. Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. 2007.
164. Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G, 149 IU. Enquête Nationale Périnatale-2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. 2005. *http://lara.inist.fr/bitstream/handle/2332/1299/Inserm_enquete.pdf?sequence=1*
165. Tabor A, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Feto-maternal haemorrhage associated with genetic amniocentesis: results of a randomized trial. Br J Obstet Gynaecol. 1987 Jun;94(6):528-34.
166. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. Obstet Gynecol. 2007 Sep;110(3):687-94.
167. Delfraissy JF. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'expert. Paris: Flammarion Médecine Sciences/ http://www.sante.gouv.fr; 2004.
168. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. Bjog. 2004 May;111(5):485-90.
169. Coll O, Suy A, Hernandez S, Pisa S, Lonca M, Thorne C, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies. Am J Obstet Gynecol. 2006 Jan;194(1):192-8.
170. Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, et al. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. Am J Obstet Gynecol. 2005 Aug;193(2):437-42.

171. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Jun 10;108(2):137-41.
172. Institut de Veille Sanitaire. The fight against HIV/AIDS and sexually transmitted infections in France. 10 years of surveillance, 1996-2005. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire. 2007(155).
173. Calvez M, Semaille C, Fierro F, Laporte A. Les personnes originaires d'Afrique subsaharienne en accès tardif aux soins pour le VIH : données de l'enquete "Retard", France, novembre 2003-août 2004. BEH. 2006;31:227-9.
174. Lot F, Larsen C, Valin N, Gouezel P, Blanchon T, Laporte A. Parcours sociomédical des personnes originaires d'Afrique subsaharienne atteintes par le VIH, prises en charge dans les hôpitaux d'Ile-de-France, 2002. BEH. 2004;5:17-20.
175. Cazein F, Lot F, Pillonel J, Pinget R, Bousquet V, Le Strat Y, et al. Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2009. BEH. 2010 30 Novembre 2010;45-46:467-72.
176. Dray-Spira R, Spire B, Heard I, Lert F. Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV: results from the ANRS-EN12-VESPA Study. Aids. 2007 Jan;21 Suppl 1:S5-12.
177. Lert F, Obadia Y, VESPA E. Comment vit-on en France avec le VIH/sida. Population et sociétés. 2004;406.
178. Couillet M. pour le projet PARCOURS (2010). Les Africains subsahariens vivant en France : Caractéristiques sociodémographiques et accès aux soins. . Paris; 2010.
179. Desgrées du Loû A, Lelièvre E, Couillet M, Lert F. pour le projet PARCOURS (2010). Les immigrés subsahariens face au VIH : des situations contrastées. Paris; 2012.
180. Wood E, Montaner J, Chan K, Tyndall M, Schechter M, Bangsberg D, et al. Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. AIDS Care. 2002;16:2065-72.
181. Massari V, Lapostolle A, Cadot E, Parizot I, Dray-Spira R, Chauvin P. Gender, socio-economic status, migration origin and neighbourhood of residence are barriers to HIV testing in the Paris metropolitan area. AIDS Care. 2011 Dec;23(12):1609-18.
182. Dop MC. [Breastfeeding in Africa: will positive trends be challenged by the AIDS epidemic?]. Sante. 2002 Jan-Mar;12(1):64-72.
183. Abiodun MO, Ijaiya MA, Aboyeji PA, Balogun OR. Acceptability of measures aimed at preventing mother-to-child transmission of HIV among pregnant women. J Natl Med Assoc. 2008 Apr;100(4):406-10.
184. Makin JD, Forsyth BW, Visser MJ, Sikkema KJ, Neufeld S, Jeffery B. Factors affecting disclosure in South African HIV-positive pregnant women. AIDS Patient Care STDS. 2008 Nov;22(11):907-16.
185. Sayles JN, Wong MD, Kinsler JJ, Martins D, Cunningham WE. The association of stigma with self-reported access to medical care and antiretroviral therapy adherence in persons living with HIV/AIDS. J Gen Intern Med. 2009 Oct;24(10):1101-8.
186. Wolitski RJ, Pals SL, Kidder DP, Courtenay-Quirk C, Holtgrave DR. The effects of HIV stigma on health, disclosure of HIV status, and risk behavior of homeless and unstably housed persons living with HIV. AIDS Behav. 2009 Dec;13(6):1222-32.
187. Cunningham CK, Balasubramanian R, Delke I, Maupin R, Mofenson L, Dorenbaum A, et al. The impact of race/ethnicity on mother-to-child HIV transmission in the United States in Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 316. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Jul 1;36(3):800-7.
188. Izzo I, Forleo MA, Casari S, Quiros-Roldan E, Magoni M, Carosi G, et al. Maternal characteristics during pregnancy and risk factors for positive HIV RNA at delivery: a single-cohort observational study (Brescia, Northern Italy). BMC Public Health. 2011;11:124.

189. Sinka K, Mortimer J, Evans B, Morgan D. Impact of the HIV epidemic in sub-Saharan Africa on the pattern of HIV in the UK. Aids. 2003 Jul 25;17(11):1683-90.
190. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. HIV disease among immigrants coming to Italy from outside of the European Union: a case-control study of epidemiological and clinical features. Epidemiol Infect. 2001 Dec;127(3):527-33.
191. Lot F, Antoine D, Pioche C, Larsen C, Che D, Cazein F, et al. Trois pathologies infectieuses fréqeumment rencontrées chez les migrants en France : le VIH, la tuberculose et l'hépatite B. BEH. 2012;2-3-4:25-30.
192. Staehelin C, Rickenbach M, Low N, Egger M, Ledergerber B, Hirschel B, et al. Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study: access to antiretroviral therapy, disease progression and survival. Aids. 2003 Oct 17;17(15):2237-44.
193. Meyer L, Chaix ML, Deveau C, Venet A, Pacanowski J, Nagy S. Low CD4 T cell counts in sub-Saharan African patients with primary HIV-1 infection enrolled in the ANRS PRIMO Cohort. 4th IAS conference Sydney; 2007; 2007.
194. Nellen JF, Wit FW, De Wolf F, Jurriaans S, Lange JM, Prins JM. Virologic and immunologic response to highly active antiretroviral therapy in indigenous and nonindigenous HIV-1-infected patients in the Netherlands. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Aug 1;36(4):943-50.
195. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Moller A, et al. The effect of race/ethnicity on the outcome of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus type 1-infected patients. Clin Infect Dis. 2002 Dec 15;35(12):1541-8.
196. Bunders M, Thorne C, Newell ML. Maternal and infant factors and lymphocyte, CD4 and CD8 cell counts in uninfected children of HIV-1-infected mothers. Aids. 2005 Jul 1;19(10):1071-9.
197. Frater AJ, Dunn DT, Beardall AJ, Ariyoshi K, Clarke JR, McClure MO, et al. Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. Aids. 2002 May 24;16(8):1139-46.
198. Pantazis N, Morrison C, Amornkul PN, Lewden C, Salata RA, Minga A, et al. Differences in HIV natural history among African and non-African seroconverters in Europe and seroconverters in sub-Saharan Africa. PLoS One.7(3):e32369.
199. Medley A, Garcia-Moreno C, McGill S, Maman S. Rates, barriers and outcomes of HIV serostatus disclosure among women in developing countries: implications for prevention of mother-to-child transmission programmes. Bull World Health Organ. 2004 Apr;82(4):299-307.
200. Sigxaxhe T MC. Determinants of disclosure by HIV positive women at khayelitsha mother to child transmission pilot project International Conference on AIDS 2000 2000 Jul9-14: Meeting Abstracts; 2000.
201. Antelman G SFM, Kaaya S, Mbwambo J, Msama,ga GI, Hunter DJ, Fawzi WW. Predictors of HIV-1 serostatus disclosure: a prospective study among HIV-infected pregnant women in Dar es Salaam, Tanzania. AIDS. 2001 Sep 28;15:1865-74.
202. Gueye D, Dolfus C, Tabone MD, Hervé F, Courcoux MF, Vaudre G, et al. Psychosocial issues in HIV positive women during the perinatal period. Archives de pédiatrie. 2007 May 2007;14(5):461-6.
203. Aluisio A BR, Jhon-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Farquhar C. Male partner HIV-1 testing
and antenatal clinic attendance associated with reduced infant HIV-1 acquisition and mortality. IAS; 2009; Cap Town; 2009.
204. Theuring S, Mbezi P, Luvanda H, Jordan-Harder B, Kunz A, Harms G. Male involvement in PMTCT services in Mbeya Region, Tanzania. AIDS Behav. 2009 Jun;13 Suppl 1:92-102.

205. Brou H, Djohan G, Becquet R, Allou G, Ekouevi DK, Viho I, et al. When do HIV-infected women disclose their HIV status to their male partner and why? A study in a PMTCT programme, Abidjan. PLoS Med. 2007 Dec;4(12):e342.
206. Forbes KM, Lomax N, Cunningham L, Hardie J, Noble H, Sarner L, et al. Partner notification in pregnant women with HIV: findings from three inner-city clinics. HIV Med. 2008 Jul;9(6):433-5.
207. Desgrees du Lou A BH, Djohan G, Becquet R, Ekouevi D, Zanou B, Viho I, Allou G, Dabis F, Leroy V. Benificial effects of offering Prenatal HIV counselling and testing on developing a HIV preventive attitude among couples. Abidjan, 2002-2005. AIDS and Behavior. 2009;13(2):348-55.
208. Sherr L, Lampe F, Norwood S, Leake Date H, Harding R, Johnson M, et al. Adherence to antiretroviral treatment in patients with HIV in the UK: a study of complexity. AIDS Care. 2008 Apr;20(4):442-8.
209. Preau M, Marcellin F, Carrieri MP, Lert F, Obadia Y, Spire B. Health-related quality of life in French people living with HIV in 2003: results from the national ANRS-EN12-VESPA Study. Aids. 2007 Jan;21 Suppl 1:S19-27.
210. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Oct;140(2):212-7.
211. Lopez M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. Fetal Diagn Ther. 2010;28(1):1-8.
212. Jusot F, Silva J, Dourgnon P, Sermet C. Etat de santé des populations immigrées en France: IRDES; 2008.
213. Berchet C, Jusot F. Inégalités de santé liées à l'immigration et capital social : une analyse de décomposition. Economie publique. 2009;24-25(1-2):73-100.
214. Jusot F, Silva J, Dourgnon P, Sermet C. Inégalités de santé liées à l'immigration en France. Effet des conditions de vie ou sélection à la migration. Revue Economique. 2009;60(2):385-411.
215. Montaut A. Santé et recours aux soins des femmes et des hommes. Premiers résultats de l'enquête Handicap-Santé 2008.; 2010.
216. Hamel C, Moisy M. Migrations, conditions de vie et santé en France à partir de l'enquête trajectoires et origines, 2008. BEH. 2012;2-3-4:21-4.
217. Berchet C, Jusot F. Etat de santé et recours aux soins des immigrés en France : une revue de la littérature. BEH. 2012;2-3-4:17-21.
218. Saurel-Cubizolles M-J, Saucedo M, Drewniak N, Blondel B, Bouvier-Colle M-H. Santé périnatale des femmes étrangères en France. BEH. 2012;2-3-4:30-4.
219. Ministère de la Santé. Plan national de lutte contre le VIH/sida et les IST 2010-2014. 2010.*http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf*

11- Annexes

Annexe 1 : Evolution des recommandations en France

Tableau 1 : Evolution des recommandations françaises de traitement antepartum pour la PTME à partir de 1997

1994 : apparition des traitements en monothérapie d'AZT pendant la grossesse et à l'accouchement et pour le nouveau-né (ESSAI ACTG076 ANRS024) (essai : administration de l'AZT à partir du 2ème trimestre de grossesse 16 SA) (CV en cp/ml et CD4 en cells/mm^3)

Année	Femmes non traitées en début de grossesse						Femme déjà traitée	
	Ne nécessitant pas d'ARV pour elle-même			Nécessitant un ARV pour elle-même				
	Critères de décision	Molécules prescrites	Moment d'initiation	Critères de décision	Molécules prescrites	Moment d'initiation	Critères de décision	Changement du traitement initial
1997	**CD4>500 et CV<10 000**	Monothérapie d'AZT[1]	A partir de 16 SA	**CD4<500 ou CV>10 000** Déficit immunitaire modéré Déficit immunitaire avancé	**Trithérapie** 2 IN[2]+IP[3] ou 3 IN ou bithérapie envisageable 2 IN+IP	15-28SA 14-19SA	CV<500 500<CV<5000 ARV virologiquement inefficace avec un déficit de CD4 prononcé	Non bithérapie ou trithérapie (2IN+IP) 2 IN->2 IN+IP 2 IN+IP->non oui
	ESSAI ANRS075	Bithérapie AZT+3TC[4]	A partir de 32 SA					
1999	**CD4>500 sans signes cliniques et CV<30 000** - CS impossible[5]	Monothérapie d'AZT +CP[6] Bithérapie AZT+3TC	28 -32 SA	**Cd4<350 ou cv>30 000 ou signes cliniques** 350<cd4<500 et 10 000≤CV≤30000	Trithérapie 2 IN+IP ou 2IN+INN[7] (dont AZT) Monothérapie d'AZT + CS	Dès que possible 28-32 SA	CD4>350 et CV<5 000 CD4<350 ou CV>5 000	Non sauf Ddc ou Efavirenz Oui Recherche de mutation de résistance
2000	**CD4>350 sans signes cliniques** - CV≤ 10 000 - CV>10 000 - CS impossible[1]	AZT+CP Bithérapie ou Trithérapie AZT+3TC	28-32 SA	**CD4<350 ou signes cliniques**	Trithérapie	Fin du 1er trimestre	Contrôle virologique optimal et multithérapie en cours	Non sauf Efavirenz
2002	**Cd4>350 sans signes cliniques** - CV ≤ 10 000 -> risque de prématurité ou CS impossible - CV > 10 000	AZT +CP AZT+3TC Ou 2 IN+IP 2 IN+IP	28-32 SA	**CD4<350 ou signes cliniques**	2 IN+IP Ou 2 IN +INN	13 SA	Cd4>350 et CV<400	Non sauf Efavirenz Ddc D4t+ddl

[1] AZT=Zidovudine
[2] IN=INTI=Inhibiteur nucléosidique de la transciptase inverse
[3] IP=Inhibiteur de Protéase
[4] 3TC=Lamiduvine
[5] Césarienne programmée impossible : refus de la femme ou risque d'accouchement prématuré
[6] CP= césarienne programmée
[7] INN=INNTI=Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

2004	**Cd4>350 sans signes cliniques** - CV <10 000 et pas de facteurs de risque obstétrical	2 IN+IP Possibilité AZT +CP	 28-32SA	**Cd4<350 ou signes cliniques**	2 IN+IP	13 SA	CV<400 = ARV efficace CV>400	Non sauf : Efavirenz->IP D4T-ddl->2IN Réévaluation du trt[1]
2006	**Cd4>350 sans signes cliniques** - CV < 100 000 et pas de risque de prématurité - Facteur de risque de prématurité ou CV>100 000 - CV<1000 et pas de risque de prématurité	 2 IN+IP 2 IN+IP Possibilité AZT ou AZT + 3TC avec CP	 26-28 SA 14-20 SA 26-28 SA	**Cd4<350 ou signes cliniques** Indication urgente Sans indication urgente	 2 IN+IP 2 IN+IP	 Dès que possible 12 SA	Cv<50 =ARV efficace CV>50	Non sauf : Efarirenz -> IP Didanosine+Stavudine-> 2 IN Tenofovir->IN 3 INTI->2 IN+IP Réévaluation du trt
2008	**Cd4>350 et pas de signe clinique** - CV< 100 000 et pas de risque de prématurité - Facteur de risque de prématurité ou CV >100 000 - CV Très faible et pas de risque de prématurité	 2 IN+IP 2 IN+IP Possibilité AZT ou AZT + 3TC avec CP	 26-28SA 14-20 SA 26-28 SA	**Cd4<350** **Ou signes cliniques** Indication urgente Sans indication urgente	 2 IN+IP 2 IN+IP	 Dès que possible 12 SA	CV<50 + bonne tolérance CV>50	Non Efavirenz->IP/r Tenofovir->IN 3 IN->2 IN+IP Réévaluation du trt
2010	**Cd4>500 et pas de signes cliniques** - CV< 100 000 et pas de risque de prématurité - Facteur de risque de prématurité ou CV >100 000 - CV Très faible et pas de risque de prématurité	 2 IN+IP 2 IN+IP possibilité Monothérapie d'AZT	 14-26 SA 14-20 SA 14-26 SA	**Cd4<500 ou signes cliniques**	2 IN+IP	Dès que possible	CV<50 + bonne tolérance CV>50	Non Efavirenz->IP/r Tenofovir->IN Réévaluation du trt

[1] Vérification de l'observance, du dosage, test génotypique de résistance

Tableau 2 : Evolution des recommandations françaises de mode d'accouchement, traitement intrapartum et postnatal pour la PTME à partir de 1997

Année	Mode d'accouchement			ARV intra-partum recommandé	ARV postnatal recommandé
	Critères de décision		Mode d'accouchement recommandé		
	Charge virale à 36 SA	ARV			
1997	CV détectable CV indétectable	Monothérapie Multithérapie Multithérapie	Césarienne programmée à 39SA Si bénéfice /risque favorable Voie basse	-perfusion d'AZT	- AZT monothérapie pendant 6 semaines
1999	CV détectable CV indétectable	Monothérapie Multithérapie Multithérapie	Césarienne envisagée Césarienne programmée à 38 SA Voie basse	-perfusion d'AZT	- AZT monothérapie pendant 6 semaines - AZT+3TC à discuté en cas de risque élevé de transmission
2000	CV détectable CV indétectable	Monothérapie Multithérapie Multithérapie	Césarienne programmée à 38 SA Césarienne programmée à 38 SA Voie basse	-perfusion d'AZT -Névirapine en monodose discutée au cas par cas, *en cas de prise en charge tardive*	- AZT monothérapie pendant 6 semaines - AZT+3TC à discuté en cas de risque élevé de transmission
2002	CV>400 copies/ml CV<400 copies/ml	Monothérapie Multithérapie Multithérapie	Césarienne programmée à 38 SA Césarienne programmée à 38 SA Voie basse	-perfusion d'AZT -Névirapine en monodose *en cas de prise en charge tardive,*	- AZT monothérapie pendant 6 semaines - si CV>1000 ou pas d'ARV anténatal : => intensification (AZT+3TC)
2004	CV>400 copies/ml CV<400 copies/ml	Monothérapie Multithérapie Multithérapie	Césarienne programmée à 38 SA Césarienne programmée à 38 SA Voie basse	-perfusion d'AZT systématique -Névirapine en monodose en cas de prise en charge tardive,	- AZT monothérapie - Si pas d'ARV anténatal ou CV>10 000 ou conditions accouchements difficiles : intensification par AZT+3TC+nelfinavir ou névirapine monodose
2006	CV>400 à 36 SA[1] CV<400 copies/ml	Monothérapie Multithérapie Multithérapie	Césarienne programmée à 38 SA Césarienne programmée à 38 SA Voie basse	-Perfusion d'AZT -Névirapine en monodose en cas de prise en charge tardive ou échec virologique	- CV<1000 et pas de complication à l'accouchement + ARV anténatal optimal=> monothérapie d'AZT pendant 6 semaines[2] - risque élevé de transmission[3] => intensification [4] - Prématuré <33SA et cv>500 => intensification [5]
2008	CV>400 à 36 SA[6] CV<400 copies/ml	Monothérapie Multithérapie Multithérapie	Césarienne programmée à 38 SA Césarienne programmée à 38 SA Voie basse	-Perfusion d'AZT pour toutes les femmes - Névirapine pour les femmes sans ARV anténatale	- AZT monothérapie pendant 6 semaines si CV<1000 [7] - Intensification si CV>1000 ou pas d'ARV maternel ou complication obstétricales - Prématuré <33 SA et cv >500 =>intensification
2010	CV>400 à 36 SA[8] CV<400 copies/ml	Quel que soit le traitement	Césarienne programmée à 38 SA Voie basse	- Perfusion d'AZT pour toutes les femmes - Névirapine pour les femmes sans ARV anténatale	- CV<1000 avec ARV optimal : AZT de 4 à 6 semaines - Prise en charge tardive ou CV >1000 ou complication obstétricale ou prématurité : intensification [9]

[1] ou prise en charge tardive ou indications obstétricales
[2] Raccourcissement à 4 semaines proposé par certains.
[3] cv>1000 cp/ml ou complications obstétricales ou ARV antenatal non optimal
[4] association AZT, 3TC, névirapine en dose unique et Nelfinavir
[5] AZT+3TC+Nelfinavir ou +Névirapine en dose unique
[6] ou prise en charge tardive ou indications obstétricales
[7] Raccourcissement à 4 semaines proposé par certains.
[8] ou prise en charge tardive ou indications obstétricales
[9] Intensification par AZT+3TC+lopinavir pendant 4 semaines ou névirapine en dose unique ou névirapine pendant 15 j

Annexe 2 : Recommandations aux Etats-Unis et au Royaume-Uni

Etats-Unis (Recommendations of Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perintal HIV Transmission in the United States)

Les recommandations actuelles aux Etats-Unis sont :

- Pour les femmes nécessitant un traitement pour elle-même : le traitement cART doit être initié aussi tôt que possible.

- Pour les femmes ne nécessitant pas de traitement pour elle-même : le traitement cART doit après le premier trimestre.

Le traitement par zidovudine peut être envisagé si la femme ne nécessite pas de traitement pour elle-même et la CV<1000 copies/ml sans ARV.

Une césarienne programmée à 38 SA est recommandé pour les femmes ayant une charge virale >1000 copies/ml à l'accouchement.

Le traitement prophylactique néonatal par zidovudine dure 6 semaines.

Royaume uni (current British HIV Association (BHIVA) guidelines 2008)

Au Royaume Uni, il est recommandé :

- de traiter par monothérapie de Zidovudine à 28 SA si :
    - les charges virales répétées sont < 10 000 copies/ml
    - la femme n'a pas besoin de traitement par cART
    - la femme est d'accord pour accoucher par césarienne
- de traiter par cART sinon et de débuter :
    - après le 1er trimestre de grossesse s'il y a une indication maternelle
    - entre 20 et 28 SA si la CV>10 000 copies/ml et qu'il n'y a pas d'indication maternelle

Une césarienne programmée à 38SA est recommandée pour les femmes traitées par monothérapie ou les femmes traitées par cART avec une charge virale détectable (CV<50 copies/ml).

Elle est également envisageable à 39 SA si le traitement a été débuté entre 20 et 28 SA et que la charge virale est indétectable si la femme le demande.

L'allaitement artificiel est recommandé pour toutes les mères.

La plupart des enfants nés de mères séropositives doivent être traitée pas zidovudine pendant 4 semaines

Annexe 3 : Recommandations OMS pour les pays en voie de développement

Les recommandations de l'OMS pour la PTME sont de traiter dès que possible les femmes qui ont besoin d'un traitement pour elle-même (CD4<350 /mm^3). Deux options antirétrovirales prophylactiques équivalentes en efficacité sont proposées :

- ***Option A*** :
  - traitement prophylactique maternelle : 'AZT' pendant la grossesse+ 'NVP dose unique+AZT+3TC' pendant l'accouchement + 'AZT+3TC' 7 jours en postpartum
  - traitement prophylactique néonatal
    - les nouveau-nés allaités : NVP dose unique à la naissance + NVP tous les jours jusqu'à 1 semaine après l'exposition à l'allaitement
    - les nouveau-nés recevant l'allaitement artificielle : NVP dose unique à la naissance + NVP tous les jours ou 2 fois/jours pendant 4 à 6 semaines
- ***Option B*** :
  - traitement prophylactique maternelle pendant la grossesse et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt de l'allaitement : AZT+3TC+LPV/r ou AZT+3TC+ABC ou AZT+3TC+EFV ou TDF+3TC (ou FTC) +EFV
  - traitement prophylactique néonatal : NVP ou AZT pendant 4 à 6 semaines (allaitement ou non)

Ces 2 options thérapeutiques peuvent être initiées aussi tôt que possible à partir de 14 SA.

La Césarienne programmée ne doit pas être systématique ; ses bénéfices/risques doivent être évaluée. Chez les femmes qui n'ont pas reçu de traitement prophylactique ou celles dont la maladie est mal contrôlée sous ART, le taux de transmission est élevé et la césarienne peut diminuer les risques de transmission.

Annexe 4 : Tableau supplémentaire du chapitre 3

Tableau : Taux de transmission en fonction du mode d'accouchement selon différents seuils de charge virale à l'issue chez les femmes traitées par cART en France (EPF 2005-2010)

		(1) Voie basse		**(2) Césarienne programmée**		p	**(3) Césarienne en urgence**		p
		N	% (n)	N	% (n)	(1) vs (2)	N	% (n)	(1) vs (3)
	Charge virale								
	≥ 10 000 cp/ml	13	7,7 (1)	21	4,8 (1)	1,0	11	9,1 (1)	1,0
	≥ 1000 cp/ml	30	6,7 (2)	59	1,7 (1)	0,3	30	3,3 (1)	0,3
A terme	< 1000 cp/ml	1537	0,3 (5)	948	0,5 (5)	0,5	627	0,6 (4)	0,3
	< 400 cp/ml	1520	0,3 (5)	911	0,6 (5)	0,5	612	0,7 (4)	0,3
	< 50 cp/ml	1281	0,4 (5)	702	0,4 (3)	1,0	503	0,2 (1)	1,0
	Charge virale								
	≥ 10 000 cp/ml	0	0,0 (0)	3	0,0 (0)	-	8	0,0 (0)	-
	≥ 1000 cp/ml	4	0,0 (0)	12	0,0 (0)	-	16	12,5 (2)	-
Prématuré	< 1000 cp/ml	167	0,6 (1)	144	1,4 (2)	-	169	2,4 (4)	1,0
	< 400 cp/ml	164	0,6 (1)	135	0,7 (1)	0,6	166	2,4 (4)	0,4
	< 50 cp/ml	138	0,7 (1)	100	0,0 (0)	1,0	126	0,8 (1)	1,0

Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH en France à l'ère des multithérapies : des recommandations aux pratiques

L'objectif de cette thèse est de décrire la prise en charge en France des femmes enceintes infectées par le VIH à l'ère des multithérapies, de mesurer les écarts par rapport aux recommandations, d'identifier des facteurs liés à des prises en charge non optimales du point de vue du risque de transmission et d'améliorer les recommandations pour certaines situations minoritaires encore mal étudiées. Ce travail est issu des données de l'Enquête Périnatale Française (ANRS-EPF), la seule cohorte nationale et l'une des plus larges sur le plan international, avec 17 491 couples mères-enfants inclus depuis 1986.

Actuellement, presque toutes les femmes sont traitées par multithérapie (96,5% en 2009) et le taux de transmission est inférieur à 1% (0,6% ; IC95% : 0,2-1,4). Les prises en charge non optimales du point de vue de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME) (dépistage du VIH tardif, absence ou retard à l'initiation des traitements antirétroviraux pendant la grossesse, en perpartum ou en prophylaxie post-natale, échec virologique en fin de grossesse, accouchement par voie basse malgré une charge virale non contrôlée, allaitement maternel) sont de plus en plus rares en France (0,2% à 5,5% en 2009). Le taux de césarienne reste cependant nettement plus élevé qu'en population générale, du fait notamment d'un taux élevé de césariennes programmées malgré une charge virale contrôlée, ce qui n'est pas conforme aux recommandations. On n'observe pas pour autant un taux de transmission plus bas pour les césariennes programmées lorsque la charge virale est contrôlée.

L'immigration en provenance d'un pays d'Afrique sub-saharienne est associée à un diagnostic du VIH plus tardif pendant la grossesse, mais l'accès à la PTME et l'observance semblent similaires à ceux des Françaises de métropole, une fois le diagnostic établi. La non divulgation du statut VIH maternel au père de l'enfant, plus fréquente chez les africaines, est associée à une PTME moins optimale, mais sans augmentation de la transmission mère–enfant du VIH.

Nous avons également évalué les recommandations pour certaines situations minoritaires. Pour les femmes infectées par le VIH-2 (2,6% des femmes de la cohorte EPF), dont le risque de transmission mère-enfant est spontanément faible, nos résultats contribuent à justifier une prise en charge moins intensive que celles des femmes infectées par le VIH-1. Pour les femmes nécessitant une amniocentèse, associée à un risque accru de transmission mère-enfant avant l'ère des multithérapies, nos résultats ne montrent pas d'augmentation de risque chez les femmes traitées par multithérapie.

Nos résultats sont globalement encourageants pour un système offrant un accès universel et gratuit aux soins pour le VIH, facilitant ainsi l'accès aux soins aux populations en situation de précarité, qui restent néanmoins les plus à risque de prises en charge non optimales.

Mots clés : VIH, grossesse, recommandations, pratique, prise en charge non optimale, PTME

Access to prevention of mother to child HIV transmission in the multitherapy era: implementation of the guidelines

The objective of this Ph.D thesis is to describe the care received by HIV-infected pregnant women in France in the era of multitherapy, to assess how actual practices differ from recommendations, to identify factors related to non optimal care for prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) and to improve recommendations for some minority situations that have not been well evaluated.

Work for this thesis was done using data from the French perinatal cohort ANRS-EPF, the only national multicenter cohort and one of the largest, having included 17 491 mother-child couples since 1986.

Currently, almost all women are treated with multitherapy (96.5% in 2009) and the transmission rate is below 1% (0.6%; 95%CI: 0.2-1.4). Non optimal care for PMTCT (late HIV diagnosis, lack or late initiation of antiretroviral treatment during pregnancy, intrapartum and postnatal prophylaxis, virological failure at delivery, vaginal delivery despite uncontrolled viral load, maternal breastfeeding) has become increasingly rare in France (between 0.2% and 5.5% in 2009). The cesarean section rate is however clearly higher than in the general population, most notably due to a higher rate of elective cesarean section among women with a controlled viral load, which does not comply with the recommendations. And yet elective cesarean section performed on women with a controlled viral load does not result in a lower transmission rate.

Migration from a sub-Saharan African country is associated with a later HIV diagnosis during pregnancy, but access to PMTCT and adherence seem similar once HIV infection is diagnosed. Failure for a mother to disclose her HIV status to the child's father, which occurs more frequently with African women, is associated with less optimal PMTCT strategies but without any increase in MTCT rate.

We have also evaluated the recommendations for some minority situations. For HIV-2 infected women (2% of EPF cohort), who had a spontaneously lower MTC rate, our results contribute to justifying a less intensive PMTCT than for HIV-1 infected women. For women needing an amniocentesis, which, before the multitherapy era, was associated with an increased transmission rate, our results suggest that the transmission risk is no longer greater for women being treated by multitherapy.

Our findings are encouraging as they demonstrate the effectiveness of a health care system which promoting free universal access to HIV care has succeeded in reaching out the most under privileged populations, thereby making it easier for them to receive optimal care although they remain at risk for non optimal PMTCT practices.

Keywords : HIV, pregnancy, guidelines, access, non-optimal, PMTCT, practices