



Revue critique  
de l'actualité scientifique internationale  
sur le VIH  
et les virus des hépatites

n°110 - septembre 2003

2e CONFERENCE DE L'IAS

## Transmission mère-enfant des VIH-1 et 2

**Isabelle Heard**

unité d'immunologie clinique, Hôpital européen Georges Pompidou (Paris)

La transmission du VIH reste un problème majeur de santé publique dans les pays où la prévalence de l'infection est élevée, et en particulier en Afrique subsaharienne. Il a été rappelé une nouvelle fois au cours de la seconde Conférence de l'IAS que très peu - beaucoup trop peu - de femmes enceintes bénéficiaient des programmes de prévention de la transmission actuellement mis en place dans les pays en développement.

### **Transmission du VIH-2**

Rien de nouveau n'a été présenté au cours de la Conférence pour ce qui concerne la transmission mère-enfant (TME) du VIH-1 dans les pays du Nord. En revanche, de nouvelles données concernant la transmission du VIH-2 ont été rapportées<sup>1</sup>. Le diagnostic de l'infection par le VIH-2 de l'enfant est réalisé depuis peu dans le laboratoire de virologie de l'hôpital Necker (Paris). Ce diagnostic est difficile à faire du fait de la large diversité génomique du virus et de la charge virale peu élevée.

Cinquante-sept enfants nés depuis trois ans de mères séropositives pour le VIH-2 ont été testés en utilisant une technique PCR-ADN proviral VIH-2 en temps réel. Tous les prélèvements (naissance, 1, 3 et 6 mois) étaient négatifs. Une

étude rétrospective portant sur 217 enfants nés de 137 mères séropositives a permis de déterminer un taux de transmission de 0,8% (IC 95% : 0-2,5) si la mère n'était pas traitée, et de 0% (IC 95% : 0-3) si elle était traitée. Cette étude confirme le très faible taux de transmission du VIH-2 et pose la question de l'intérêt d'un traitement prophylactique qui reste donc à démontrer.

### Névirapine et AZT

Les questions de la TME pendant la grossesse et pendant l'allaitement ont été par contre largement abordées pour les pays en développement. Marc Lallemand a présenté l'état d'avancement de l'essai multicentrique randomisé évaluant l'efficacité et l'inocuité de la névirapine donnée en complément de l'AZT pour la prévention de la TME en Thaïlande<sup>2</sup>. En effet, si la bithérapie chez la mère fait indiscutablement mieux pour prévenir la contamination de l'enfant (lire *Transcriptase* n° 104, spécial Barcelone), on ne sait toujours pas si la prise de névirapine (NVP) par l'enfant pendant une semaine est bénéfique. Le recrutement de cet essai est terminé, près de 2000 femmes ont été incluses, il faut attendre qu'elles accouchent : résultat à Bangkok dans un an. F. Dabis a rapporté les résultats du deuxième volet de l'essai Ditrane-Plus, ANRS 1201<sup>3</sup>. Les femmes recevaient AZT+3TC à partir de 32 semaines et jusqu'à trois jours après l'accouchement, plus une dose de névirapine en début de travail. Les enfants recevaient de l'AZT pendant 7 jours plus une dose de névirapine à J3. Le taux de transmission à 4 semaines est de 4,6%. Le rajout de 3TC ne présente donc pas de bénéfice par rapport à l'association AZT+névirapine (taux de transmission de 6,4% à 6 semaines). Avec ce schéma thérapeutique, le taux de transmission est supérieur à 15% pour les femmes sévèrement immunodéprimées ( $CD4 < 200/mm^3$ ).

**Ces données posent donc la question, lorsque l'accès à la mesure des CD4 est possible, d'une prophylaxie choisie en fonction du degré du déficit immunitaire et non plus identique pour toutes les femmes.** En l'occurrence, si les CD4 sont bas, il faudrait proposer aux femmes un accès à une trithérapie. En effet, chez des femmes sévèrement immunodéprimées, la prophylaxie de fin de grossesse et d'accouchement, qu'il s'agisse d'une monothérapie par AZT ou NVP, ou d'une bithérapie débutée après 32 semaines avec

ou sans NVP pendant l'accouchement, ne sert probablement à rien car les enfants sont pour la plupart déjà contaminés *in utero*.

Des données présentées en 2002 à la 9<sup>e</sup> CROI à partir de l'essai HIVNET 012 montraient également l'inefficacité d'une monothérapie, qu'il s'agisse de l'AZT ou de la névirapine, lorsque les CD4 étaient inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>.

### **Névirapine ou bithérapie ?**

Au cours d'une session "controverse"<sup>4</sup>, John Sullivan et François Dabis ont essayé de répondre à la question : vaut-il mieux donner une dose de NVP ou une bithérapie pour prévenir la transmission mère-enfant ? John Sullivan défendait la NVP monodose. Il a d'emblée évoqué le problème des résistances pour rassurer : finalement, le taux de résistance chez les mères ayant pris une dose de NPV (essai HIVNET 012) n'est pas beaucoup plus élevé que dans les autres essais (19%), et de plus cette résistance est transitoire. Il n'a pas rappelé que cette résistance, également transitoire, concernait 46% des enfants. Il a, une nouvelle fois, prôné la prophylaxie universelle, avec une dose de 6 mg pour les enfants dans les régions du monde où la prévalence est supérieure à 10%. François Dabis, qui plaidait pour une bithérapie, a quant à lui insisté sur les données récentes qui montrent que la bithérapie est peu efficace en cas de déficit immunitaire sévère. La séance s'est terminée sans conclusions précises, laissant chacun sur ses nombreuses interrogations.

### **La question de l'allaitement**

L'allaitement était également à l'honneur. L'analyse de données provenant de l'essai ANRS 049 a permis à O. Manigart<sup>5</sup> de confirmer que l'arrêt de l'AZT donné en prophylaxie de la transmission s'accompagnait d'un rebond de charge virale dans le lait significativement associé avec la transmission post-natale.

Une étude de la mortalité comparée chez les enfants nourris au sein ou au biberon a été réalisée à partir de l'essai ANRS 1202<sup>6</sup>. L'incidence de la mortalité chez les enfants non infectés nourris au lait en poudre n'est pas supérieure à celle des enfants nourris au sein (27 et 49 pour mille, respectivement).

Ces données sont rassurantes, mais concernent finalement peu

d'enfants nés de mères séropositives en Afrique. En effet, M.-L. Newell a rapporté un pourcentage d'allaitement maternel de 88% dans cette population. Elle s'intéressait à la mortalité maternelle des femmes qui allaitent<sup>7</sup>. Cette étude portait sur 4237 femmes africaines suivies après l'accouchement. Le taux de mortalité était de 32,2 pour mille femme-années à 18 mois. La sévérité du déficit immunitaire était le facteur le plus prédictif du risque de mortalité (multiplié par 10 si les CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>). Le taux de mortalité à 12 mois était moindre chez les femmes allaitant que chez celles qui n'allaitaient pas. La disparition de ce phénomène à 18 mois d'allaitement est peut-être due au fait que les femmes les plus malades arrêtaient plus tôt l'allaitement.

L'essai Simba - stopping infection from mother-to-child via breastfeeding in Africa -, présenté en "late breaker", est intéressant<sup>8</sup>. Dans cet essai réalisé en Ouganda et au Rwanda, les enfants recevaient 3TC ou NVP de la naissance jusqu'à un mois après l'arrêt de l'allaitement au sein, recommandé exclusif. Les mères avaient reçu AZT+ddI pendant le dernier mois de la grossesse et la première semaine après l'accouchement. Les enfants ont été allaités 3 mois en moyenne. Le taux de transmission était de 1%, qu'ils aient reçu de la 3TC ou de la NVP. Ces résultats sont encourageants, car ce sont les premiers qui montrent la possibilité d'une prévention post-natale de la contamination avec les antirétroviraux qui respecte la tradition de l'allaitement au sein.

### **Enjeux et pistes à suivre**

En conclusion, l'objectif d'une réduction de la TME de 20% en 2005 reste donc à l'ordre du jour ! En effet, comme l'a rapporté G. Gray<sup>9</sup>, seulement 3% des femmes séropositives ont accès à un programme de prévention de la TME en Afrique subsaharienne. Parmi elles, seulement 10% à 20% bénéficient effectivement du traitement prophylactique. Les données rapportées au cours de cette conférence montrent que chez ces femmes, l'efficacité de la prophylaxie serait améliorée si elle était ciblée en fonction du degré du déficit immunitaire.

Si la possibilité d'allaiter un enfant sous antiviraux confirmait son efficacité et son innocuité, ce serait certainement une façon de contourner le problème de la stigmatisation, mais les résultats de l'essai Simba doivent être étoffés et réévalués à

plus long terme.

---

1 - Burgard M et al.

"HIV-2 mother-to-child transmission risk assessed by real time DNA PCR technology"

65, session 12

2 - Lallemand M et al.

"Multicenter, randomised controlled trial, assessing the safety and efficacy of nevirapine in addition to zidovudine for the prevention of perinatal HIV in Thailand : PHPT-2 update"

62, session 12

3 - Dabis F et al.

"Effectiveness of a short-course of zidovudine + lamivudine and peripartum nevirapine to prevent HIV-1 mother-to-child transmission. The ANRS 1201 Ditrane-Plus trial, Abidjan"

219, session 42

4 - "The use of single-dose versus combination therapy to prevent mother-to-child transmission ?"

Session 36

5 - Manigart O et al.

"Effect of perinatal zidovudine treatment on the evolution of cell-free HIV-1 in breast milk on post-natal transmission"

61, session 12

6 - Becquet R et al.

"Mortality in breastfed and formula-fed children born to HIV-infected women in PMTCT project in Abidjan"

63, session 12

7 - Newell ML et al.

"Mortality among HIV-infected mothers and children's feeding modality : the breastfeeding and HIV international transmission study"

221, session 42

8 - Vyankandondera J et al.

"Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants"

LB7

9 - Gray G

"Beyond nevirapine"

217, state-of-the-art talk, session 42FO