

Charge virale maternelle, traitement préventif par AZT et risque de transmission mère-enfant du VIH

Rosemary Dray-Spira

Inserm U88 (Saint-Maurice)

Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa : DITRAME ANRS 049a trial
Leroy V.,
Montcho C.,
Manigart O.,
Van de Perre P.,
Dabis F.,
Msellati P.,
Méda N., Ypu B., Simonon A.,
Rouzioux C.
AIDS, 2001, 15, 517-522

Malgré des biais potentiels de sélection, les résultats partiels de Ditrane montrent que l'efficacité du traitement périnatal par l'AZT pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH dépend largement de la charge virale maternelle en fin de grossesse, suggérant qu'un tel traitement pourrait n'être indiqué que pour certaines femmes : il pourrait ainsi exister un seuil de charge virale maternelle au-delà duquel l'AZT n'est pas efficace.

La transmission de la mère à l'enfant (TME) du VIH, mode de contamination majeur dans les pays en développement, est un phénomène multifactoriel. Plusieurs travaux ont montré que la

charge virale maternelle pendant la grossesse, même si elle n'en était pas le seul déterminant, jouait un rôle important sur le risque de TME. Différents régimes d'antirétroviraux ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention de la TME du VIH depuis plusieurs années. Cependant, le mode d'action de l'AZT sur la prévention de la TME reste mal expliqué : action directe sur la valeur de la charge virale maternelle et/ou autres mécanismes mal identifiés (par exemple, action prophylactique pour le nouveau-né) ?

Dans ce contexte, ce travail se proposait d'étudier, parmi les femmes incluses dans l'essai DITRAME ANRS 049a de réduction de la TME par l'AZT mené en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso, les relations entre charge virale maternelle, traitement préventif par AZT et risque de TME.

Des éléments importants pour la compréhension du mode d'action de l'AZT sur la prévention de la TME du VIH sont mis en lumière par cet article. De plus, les résultats présentés, en suggérant que l'efficacité du traitement préventif périnatal par AZT pourrait être différente selon l'état d'avancement de la maladie VIH maternelle, ont des implications thérapeutiques potentielles qui méritent d'être discutées.

Il s'agit d'une étude cas-témoin nichée au sein de la cohorte prospective DITRAME, cohorte constituée par les femmes infectées par le VIH-1 incluses dans l'essai thérapeutique et leurs nouveau-nés. L'étude concernait les femmes ayant transmis le VIH à leur enfant (diagnostic à l'âge de 15 mois) et pour lesquelles une mesure de charge virale à l'inclusion, soit à 36-38 semaines de grossesse, était disponible et mesurable. Les témoins (2 témoins par cas) étaient des femmes de la cohorte n'ayant pas transmis le virus à leur enfant, ayant une charge virale de base mesurable, et appariées sur les cas en ce qui concerne la phase de l'essai, le site d'étude (Abidjan ou Bobo-Dioulasso), et le bras de traitement dans l'essai (AZT ou placebo). L'analyse a consisté à étudier d'une part l'influence sur la TME de la valeur de la charge virale maternelle pendant la grossesse selon le traitement reçu par la femme ; et d'autre part l'effet du traitement périnatal par AZT sur l'évolution de la charge virale maternelle.

Parmi les 94 femmes ayant transmis le VIH à leur enfant, 55 ont pu être incluses comme des cas dans l'étude. La charge virale maternelle des 39 femmes restantes n'étant pas mesurable, celles-ci ont été exclues. En comparaison des femmes exclues, les cas inclus avaient une maladie plus avancée (taux de CD4 médian de 329/mm³ parmi les incluses *versus* 481/mm³ parmi les exclues), provenaient plus souvent du site d'Abidjan, et avaient plus souvent été recrutés au cours de la phase 3 de l'essai. Parmi les 290 femmes ayant accouché d'un enfant non

infecté à l'âge de 15 mois, 117 témoins ont été sélectionnés et comparés aux 55 cas.

Les femmes "transmettrices" apparaissent présenter sur le plan biologique une maladie plus avancée que les "non transmettrices". Ainsi, la charge virale maternelle à l'inclusion dans l'essai était en moyenne plus élevée chez les cas que chez les témoins (4,61 log₁₀ copies/ml *versus* 3,69 log₁₀ copies/ml), de même que la charge virale huit jours après l'accouchement (4,73 log₁₀ copies/ml *versus* 3,73 log₁₀ copies/ml) ; de façon parallèle, le taux de CD4 médian était significativement plus faible chez les cas que chez les témoins (329/mm³ *versus* 534/mm³). Aucune femme "transmettrice" ne présentait de charge virale indétectable, ni à l'inclusion ni à J8 après l'accouchement, alors que, parmi les non transmettrices, 3 femmes avaient une charge virale indétectable à l'inclusion et 4 femmes à J8.

La charge virale maternelle à l'inclusion était globalement comparable chez les femmes ayant reçu de l'AZT et chez celles ayant reçu le placebo. En revanche, au sein du groupe des femmes transmettrices, la charge virale initiale était plus élevée en moyenne parmi les femmes ayant reçu de l'AZT que parmi celles ayant reçu le placebo (4,82 log₁₀ copies/ml *versus* 4,45 log₁₀ copies/ml). Aucun cas de TME n'est survenu en présence d'une charge virale inférieure à 3,80 log₁₀ copies/ml (6310 copies/ml) chez les femmes ayant reçu de l'AZT. Chez les femmes ayant reçu le placebo, des cas de transmission se sont produits chez des femmes ayant une charge virale allant jusqu'à 3,20 log₁₀ copies/ml (1585 copies/ml) au minimum. Parmi les transmettrices, les femmes ayant reçu de l'AZT périnatal et ayant des valeurs initiales de charge virale basses semblent donc sous-représentées. Ceci s'explique probablement par le fait que les femmes qui avaient une charge virale initiale basse et qui ont reçu le traitement par AZT se retrouvent plutôt dans le groupe des femmes non transmettrices. Il semble donc que l'effet préventif sur la TME du traitement par AZT se porte de façon préférentielle sur les femmes ayant une charge virale initiale faible.

L'étude des différences dans les valeurs de charge virale maternelle entre le moment de l'inclusion des femmes dans l'essai et J8 après l'accouchement montre que, à la fois chez les cas et les témoins, le traitement par AZT influence l'évolution de la charge virale : celle-ci est globalement diminuée après l'accouchement chez les femmes ayant reçu de l'AZT en périnatal, alors qu'elle a tendance à augmenter chez celles ayant reçu le placebo. L'AZT périnatal a donc une action directe sur la valeur de la charge virale maternelle. De plus, parmi les femmes traitées par AZT, l'ampleur de la diminution de la charge virale maternelle semble plus importante chez les femmes non

transmettrices que chez les transmettrices, et ce à la fois en valeur absolue et en valeur relative ($-0,35 \log_{10}$ copies/ml [soit -2% de la charge virale initiale] *versus* $-0,13 \log_{10}$ copies/ml [soit -8% de la charge virale] ; degré de signification de la comparaison non rapporté dans l'article). L'effet de l'AZT sur la diminution de la TME semble donc au moins en partie expliqué par son action sur la diminution de la charge virale maternelle. Comme on l'a vu, les femmes transmettrices et les femmes non transmettrices diffèrent sur l'état d'avancement de la maladie VIH : les premières ont globalement une maladie plus évoluée que les secondes sur le plan biologique. Cela se vérifie lorsque l'on se focalise sur le sous-groupe des femmes traitées par AZT : parmi celles-ci, la charge virale initiale moyenne était de $4,82 \log_{10}$ copies/ml (66000 copies/ml) dans le groupe des transmettrices *versus* $3,73 \log_{10}$ copies/ml (5370 copies/ml) dans le groupe des non transmettrices. Ces dernières avaient une charge virale à l'entrée d'au maximum $5,27 \log_{10}$ copies/ml (186200 copies/ml), alors que parmi les transmettrices la valeur de la charge virale initiale pouvait aller jusqu'à $5,48 \log_{10}$ copies/ml (302000 copies/ml). De la même façon, la médiane du taux de CD4 à l'entrée dans l'étude était de $307/\text{mm}^3$ chez les transmettrices et de $487/\text{mm}^3$ chez les non transmettrices ayant reçu le traitement par AZT en périnatal. Il semble donc que la diminution de charge virale consécutive au traitement par AZT soit d'autant plus forte que la charge virale maternelle avant la mise sous traitement est faible et que le nombre de CD4 est élevé.

Cet article fournit des éléments importants pour la compréhension du mode d'action de l'AZT sur la prévention de la TME du VIH. Même si ces résultats sont à interpréter avec précaution, comme le soulignent les auteurs, du fait d'un possible biais de sélection des femmes (toutes les femmes incluses dans la cohorte n'ont pu être prises en compte dans cette étude du fait de l'absence de mesure disponible de la charge virale pour un grand nombre d'entre elles et, en particulier, les cas inclus sur-représentaient les femmes ayant une maladie VIH avancée sur le plan biologique), les implications thérapeutiques potentielles de ces constatations sont majeures. En effet, en montrant que l'efficacité du traitement périnatal par AZT pour la prévention de la TME du VIH dépendait largement du niveau de la charge virale maternelle en fin de grossesse, ces résultats suggèrent qu'un tel traitement pourrait ne pas être indiqué pour toutes les femmes : il pourrait exister un seuil dans le niveau de la charge virale maternelle, au-delà duquel le traitement par AZT n'est pas efficace sur la prévention de la TME.

Dans cette étude, toutes les femmes qui avaient reçu le traitement par AZT alors qu'elles avaient une charge virale

initiale supérieure à $5,27 \log_{10}$ copies/ml (186200 copies/ml) ont transmis le virus à leur enfant malgré le traitement préventif. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer si un tel effet de seuil existe, et si tel est le cas à quels niveaux de charge virale et/ou de taux de CD4 il se situe. De plus, il serait intéressant de procéder au même type d'études parmi des femmes recevant un traitement préventif de la TME par névirapine afin de déterminer si les limites de ce traitement, également utilisable à large échelle dans le pays en développement, sont du même ordre ou pas.