

La prévention de la transmission mère-enfant dans les pays du Sud

Isabelle Heard

Hôpital Georges Pompidou (Paris)

La prévention de la transmission materno-fœtale (TMF) du VIH était l'un des sujets phare de la conférence de Durban. L'administration d'antirétroviraux aux femmes enceintes est une arme certes efficace mais encore trop coûteuse pour beaucoup.

Les chiffres sont accablants : on estime que 2,4 millions de femmes infectées par le VIH accouchent chaque année. Six cent mille d'entre elles vont infecter leur bébé ; il y a donc 1 800 enfants contaminés qui naissent chaque jour. Or, on sait, depuis maintenant six ans, que les traitements antirétroviraux sont susceptibles de réduire le taux de transmission. Mais il ne suffit pas de donner un comprimé au bon moment pour prévenir la contamination : la prévention de la contamination s'inscrit dans une démarche de santé publique et nécessite donc une implication politique. Avant de traiter les femmes, il est nécessaire de les dépister. Pour qu'elles puissent choisir volontairement de faire le test, il faut passer du temps à leur apprendre, avec des mots qu'elles comprennent, ce que l'on sait de la contamination mère-enfant et du seul moyen de prévention dont nous disposons : un traitement médicamenteux pendant la grossesse et l'accouchement. De fait, que savent les femmes sur l'association grossesse, VIH et prévention de la contamination de la mère à l'enfant ? Trois posters étaient consacrés à ce sujet. A Rio de Janeiro, une étude sur 1 500 femmes¹ montre que si 73 % connaissent l'existence du test de dépistage du VIH, 69 % des femmes n'ont aucune information sur les raisons de se faire tester, alors que toutes considèrent qu'il est important qu'une femme enceinte connaisse son statut sérologique et les possibilités de prévention de la contamination de la mère à l'enfant. Une autre étude aux Etats-Unis, sur 204 femmes séropositives, montre que plus d'un tiers d'entre elles ignorent les effets de l'AZT sur la transmission mère-enfant². Des interviews effectuées en juin 1999 chez 760 femmes enceintes en Inde³, montrent que si les trois-quarts d'entre elles connaissent le risque de transmission mère-enfant, seulement un tiers d'entre elles connaissent l'existence d'un traitement diminuant le risque de cette contamination.

Le counseling doit s'adapter aux cultures

Un des écueils du counseling et de la pratique des tests volontaires est l'impact de la connaissance d'une séropositivité dans la vie du couple et de la famille. La stigmatisation et le rejet de la famille sont courants, ce qui amène bien

souvent les femmes à refuser le test et/ou le traitement. Au Botswana, sur 4 197 femmes enceintes suivies d'avril à décembre 1999⁴, seulement 46 % d'entre elles avaient fait un test. Le taux de séropositivité était de 41 % et seulement 56 % d'entre elles ont reçu de l'AZT. Dans ce pays, une étude des comportements a été mise en place⁵ pour adapter les politiques de prévention aux caractéristiques de la société. Dans beaucoup de pays d'Afrique, il est clair que les décisions du test, de la prise de traitement et de l'allaitement ne sont pas le fait de la femme seule, mais bien du couple, de la famille, voire de la communauté dans laquelle vit la famille. C'est donc cette communauté qui doit devenir la cible de l'information et de l'éducation car il lui revient de soutenir les femmes enceintes vis-à-vis du problème de la contamination mère-enfant⁶. Des programmes de prévention de la transmission mère-enfant s'appuyant sur une information des maris sont en place en Ouganda et au Botswana^{7,8}. La situation est meilleure en Thaïlande, où un programme national de prévention de la transmission mère-enfant est en place depuis deux ans⁹. Sur 280 000 femmes, 98 % d'entre elles ont eu accès au test, 75 % ont connu leur statut et 64 % des femmes séropositives ont pris de l'AZT. On voit donc que le counseling tel qu'il était proposé ne remplit pas toujours sa mission : il doit être adapté à chaque culture.

L'acceptabilité du protocole court d'AZT (300 mg x 2/jour), de prévention de la TMF du VIH, débuté à 34 ou 36 semaines d'aménorrhée, puis 300 mg toutes les trois heures pendant l'accouchement jusqu'à la délivrance a été présentée dans quatre pays d'Afrique (voir tableau ci-dessous).

| Acceptabilité du protocole court d'AZT | | | |
|---|--|-------------------------------|--------------------------------|
| Pays | Taux d'acceptation du programme | Taux de séropositivité | Taux de femmes traitées |
| Kenya ¹⁰ | - | 26 % | 57 % |
| Rwanda ¹¹ | 70 % | 23 % | 89 % |
| Botswana ⁴ | 46 % | 41 % | 56 % |
| Côte d'Ivoire ¹² | 72 % | 13 % | 13 % |

Les grandes variations observées montrent que ces programmes doivent être adaptés à chaque pays, en fonction notamment de la stratégie de prise en charge des femmes enceintes. Les échecs de traitement sont le plus souvent dus, soit à des erreurs dans le calcul du terme de la grossesse, soit au fait que les femmes sont perdues de vue entre le moment du test et le début du traitement : c'est le cas pour 52 % des femmes suivies en Côte d'Ivoire. L'intervalle entre le dépistage et le début du traitement doit donc être évalué et choisi au mieux. La situation serait bien sûr différente si l'on proposait un traitement pour les mères.

Des résultats convaincants

Au cours de cette conférence, des nouvelles données concernant six essais cliniques randomisés d'utilisation de traitements antirétroviraux pour la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH ont été présentées. Elles sont décrites dans le tableau suivant.

| Essais cliniques randomisés de traitements antirétroviraux | | | | | | |
|---|--|--|---|--|--------------------|---|
| | Pendant la grossesse | Pendant l'accouchement | Post-partum mère | Post-partum enfant | Allaitement | Taux de transmission |
| Etude SAINT 528 femmes | - | o NVP o ZDV+LAM | o NVP1 cp o ZDV+LAM x 7 j | o NVP2 mg/kg o ZDV+LAM x 7 j | 39 % 40 % | à 6 semaines o NVP : 13,3 % o ZDV : 10,2 % |
| Essai AI 455-094 204 femmes | 34-36 semaines o ddl o d4T o ddl+d4T o ZDV | o ddl o d4T o ddl+d4T o ZDV | o non | 6 semaines o ddl o d4T o ddl+d4T o ZDV | 0 % | à 6 semaines 1,9 % 4,2 % 2 % 6 % |
| Etude ANRS Ditrane +Retroci 641 femmes | 34-36 semaines o ZDV o placebo | o ZDV o placebo | o ZDV 7 jours | o non | 100 % | à 24 mois 21 % 30,3 % |
| Essai HIVNET 012 626 femmes | - | o NVP o ZDV | o non | o NVP2 mg/kg à J3 o ZDV x 7 j | 100 % | à 1 an 13,6 % 22,1 % |
| Etude en Thaïlande 1 500 femmes | o ZDV 28 semaines o ZDV 35 semaines o ZDV 28 semaines o ZDV 35 semaines | o ZDV o ZDV ZDV o ZDV | o non o non o non o non | o ZDV 6 semaines o ZDV 3 jours o ZDV 3 jours o ZDV 6 semaines | 0 % | 6,5 % 10,5 % 4,7% 8,6% |
| Etude PETRA 1 457 femmes | 36 semaines o ZDV+LAM - - o placebo | o ZDV+LAM o ZDV+LAM o ZDV+LAM o placebo | 1 semaine o ZDV+LAM o ZDV+LAM - - | 1 semaine o ZDV+LAM o ZDV+LAM - - | 70 % | à 18 mois 20,7 % 24,4 % 25,7 % 26,6 % |

En ce qui concerne l'efficacité à court terme (six semaines à trois mois), nous avons les données suivantes.

L'essai AI 455-094 s'est déroulé à Soweto en Afrique du Sud. L'objectif était d'étudier l'efficacité d'autres molécules (d4T et ddI) dans la prévention de la TMF chez des femmes qui n'allaitent pas. Les résultats préliminaires sont très intéressants avec des taux de transmission de 2 à 4 % avec ces molécules. De plus, ces médicaments n'ont pas entraîné d'effets secondaires ni chez les femmes, ni chez les enfants¹³.

L'étude SAINT s'est déroulée en Afrique du Sud. Il s'agit d'un essai randomisé

de comparaison de deux traitements administrés pendant l'accouchement : névirapine versus AZT+3TC. Les taux de transmission à six semaines sont les mêmes dans les deux bras : 13,3 % et 10,2 % respectivement. Les traitements ont été bien acceptés et sans effets secondaires notables¹⁴.

Pour ce qui est de l'efficacité à long terme (12 à 24 mois), les résultats d'efficacité à deux ans des deux protocoles d'AZT prescrit en schéma " court " en Côte d'Ivoire chez les femmes qui allaitent ont été rapportés. Le bénéfice de l'AZT se confirme à long terme, puisque le taux de transmission est de 21,9 % dans le groupe AZT contre 30,3 % dans le groupe placebo, soit une efficacité persistante de 28 %¹⁵.

Les premiers résultats de l'essai HIVNET 012 montrent que la névirapine (NVP) est significativement plus efficace que l'AZT prescrit en per-partum. Les résultats à un an, chez des femmes qui allaitent, continuent de montrer qu'une simple dose de NVP chez la mère pendant le travail et chez l'enfant à la naissance réduit de façon significative le taux de transmission : 13,6 % versus 22,1 % respectivement¹⁶.

Les premiers résultats de l'étude PETRA, menée en Afrique chez des femmes qui allaitent, avaient montré la bonne efficacité à six semaines de l'association AZT+3TC (efficacité de 48 %). A 18 mois, il n'y a plus aucune différence significative entre les quatre bras de l'essai (cf. tableau). Il n'y a pour le moment pas d'autre explication à ces résultats que le fait que ce serait l'allaitement qui ferait disparaître le bénéfice du traitement¹⁷.

Une très belle étude a été effectuée en Thaïlande, avec pour objectif de connaître le moment où il est le plus opportun de traiter pour prévenir la TMF du VIH. Ses résultats montrent l'importance de la durée du traitement in utero : si l'on regroupe les enfants selon qu'ils ont été traités à partir de la 28e semaine ou seulement à partir de la 36e semaine de grossesse, les taux de transmission sont respectivement de 1,8 et 5,1 % ($p < 0,0001$). D'autre part, si la femme a été traitée à partir de la 28e semaine de grossesse, il n'y a pas de bénéfice en termes de contamination à traiter l'enfant plus de trois jours après sa naissance¹⁸.

Névirapine et résistances

L'attention avait été portée lors du CROI (*Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*) à San Francisco en janvier dernier, sur la sélection de mutations de résistance de la NVP chez des femmes ayant participé à l'essai HIVNET 012. Une mutation de résistance a été détectée six semaines après la prise du comprimé de NVP chez 7 des 30 femmes (23 %) dont l'enfant a été contaminé. La mutation 103 N était présente chez toutes. Une réversion vers un génotype sauvage était observée dans six des sept cas, dix-huit mois après l'accouchement. Il n'y avait pas de relation stricte entre les souches observées chez la mère et les souches trouvées chez les enfants : dans quatre cas, le génotype correspondait à la souche maternelle sauvage, dans les trois autres cas les enfants présentaient une mutation de résistance mais différente de celle du virus maternel. Il n'a pas été observé de corrélations entre l'évolution de la maladie VIH chez les enfants et le fait d'avoir un virus muté¹⁹. Cette mutation est particulièrement importante, car elle confère une résistance à tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Il est encore trop tôt pour savoir si cette résistance est transitoire ou définitive. Si tel était le cas, les femmes ne pourraient plus utiliser la NVP lors d'une grossesse ultérieure, ce qui en diminuerait beaucoup l'intérêt.

En conclusion, on ne peut que se réjouir de la prise de conscience que la grossesse n'est pas qu'une histoire de mère, mais qu'elle implique toute la communauté dans laquelle vit la femme. L'efficacité au delà d'un an de l'AZT, prescrit en protocole court, se confirme chez les femmes qui allaitent et c'est pour l'instant le protocole le plus souvent utilisé.

La NVP semble être également un très bon outil. L'annonce par le laboratoire Boehringer Ingelheim de sa mise à disposition gratuite dans les pays en développement pour une durée de cinq ans la rend encore plus attractive. Cependant, les possibles résistances induites par la prise d'un seul comprimé sont une limite à l'extension de programmes l'utilisant. En effet, l'idée de l'accès aux antirétroviraux chez les femmes enceintes commence à apparaître et il ne faudrait pas que sa prescription soit une source de résistance pour la mère et/ou l'enfant.

-
- 1 - Santos D.F., " HIV testing in pregnancy : the role of the anonymous testing center of Madureira, Rio de Janeiro ", ThPeC5297.
 - 2 - Vitiello M., " HIV, pregnancy and zidovudine : what do women know ? ", ThPeC5299.
 - 3 - Brown H., " Attitudes towards prenatal HIV-testing and treatment among pregnant women in Southern India ", ThPeC5301.
 - 4 - Mazhani L., " Implementation of a population-based pilot program to reduce mother-to-child HIV transmission, Botswana ", WeOrC550.
 - 5 - Rantona K., " Programs to prevent mother to child transmission of HIV : a Botswana study of women's perspectives ", MoOrD207.
 - 6 - Luo C., " Women and community perspectives on mother to child transmission of HIV prevention in Monze, Zambia ", MoOrD202.
 - 7 - Tlou S., " Men's perspectives on initiatives to prevent mother-to-child transmission of HIV in Botswana ", MoOrD204.
 - 8 - Byangire M., " Men involvement : a baseline pillar in prevention of vertical transmission (Uganda experience) ", ThPeC5302.
 - 9 - Kanshana S., " Pilot program to implement short-course AZT to reduce perinatal HIV transmission in Northeastern Thailand ", WeOrC553.
 - 10 - Songok E.M., " Experience on the use of zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV in Kenya ", WeOrC552.
 - 11 - Karita E., " Acceptability and faisability of the introduction of a short regimen of oral zidovudine (ZDV) to reduce mother to child transmission (MTCT) of HIV in Rwanda ", WeOrC551.
 - 12 - Sibailly T.S., " Impact of on-site HIV rapid testing with sam-day post-test counseling on acceptance of short-course zidovudine for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire ", WeOrC549.
 - 13 - Gray R., " Preliminary efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of short-course regimens of nucleoside analogues for the prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV ", TuOrB355.
 - 14 - Moodley D., " The SAINT trial : nevirapine (NVP) versus zidovudine (ZDV) + lamivudine (3TC) in prevention of peripartum HIV transmission ", LbOr2.
 - 15 - Wiktor S.Z., " 24 months efficacy of short-course maternal zidovudine for the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission in a breast feeding population : a pooled analysis of two randomized clinical trials in west Africa ", TuOrB354.
 - 16 - Owor M., " The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial ", LbOr1.
 - 17 - Gray G., " The PETRA study : early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 ", LbOr5.
 - 18 - Lallemand M. et al., " Perinatal HIV prevention trial (PHPT), Thailand : simplified and shortened zidovudine prophylaxis regimen as efficacious as PACTG076 ", LbOr3.
 - 19 - Jackson J.B., " Selection of nevirapine (NVP) resistance mutations in Uganda women and infants receiving NVP prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012) ", LbOr13.