

DONNEES GENERALES

Influence des cofacteurs infectieux maternels : MST, paludisme...

Patrick Imbert

Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'instruction des armées Bégin (Saint-Mandé)

Le risque de transmission mère-enfant du VIH est influencé par de nombreux facteurs, dont le principal est l'état immuno-virologique de la mère. Parmi les autres facteurs, les infections présentes au cours de la grossesse ont une place encore diversement appréciée, notamment en zone tropicale où elles constituent une préoccupation majeure, pouvant obérer le bénéfice des prophylaxies antirétrovirales (lire l'entretien avec Ibra N'Doye page 11). Nous envisagerons ces différents cofacteurs infectieux à l'exclusion du virus de l'hépatite C (lire l'article de Françoise Lunel et de François Denis).

Chorioamniotite

Il est actuellement bien établi que l'existence d'une chorioamniotite en fin de grossesse augmente le risque de transmission du VIH, dont le passage transplacentaire serait ainsi favorisé. Il en est de même pour l'infection bactérienne latente qui favorise la séquence infection génitale – rupture prématurée des membranes et/ou prématurité – contamination par voie ascendante (1). L'importance de la chorioamniotite dans la transmission périnatale du VIH-1 est confirmée dans plusieurs études effectuées en milieu tropical ou en Occident. Ainsi, dans le travail de Mofenson et coll. aux Etats-Unis, elle est associée de manière significative au risque de transmission du VIH-1 (2). La chorioamniotite ne semble pas plus fréquente en cas d'infection à VIH, selon Ladner et coll., mais elle est corrélée dans leur étude à une mortalité néonatale précoce élevée (RR : 2,0 [1,6 - 11,0]) (3). Dans une autre étude réalisée au

Malawi, une antiseptie vaginale prophylactique par chlorhexidine à 0,25 % réduit la transmission périnatale du VIH dans le sous-groupe comportant une rupture prématurée des membranes, suggérant ainsi un impact bénéfique par diminution de la colonisation bactérienne. Cette méthode s'avère en outre efficace pour réduire la mortalité maternelle et néonatale en diminuant les infections materno-fœtales bactériennes. C'est dire l'intérêt suscité par d'autres essais en cours utilisant des concentrations plus élevées de chlorhexidine ou des antibiotiques (métronidazole et azithromycine) en cures répétées en fin de grossesse et lors de l'accouchement (4).

Les maladies sexuellement transmissibles (MST)

Le rôle favorisant des MST dans la transmission sexuelle du VIH est connu depuis longtemps. Par analogie, plusieurs auteurs ont évoqué leur influence sur la transmission périnatale, notamment lors d'une syphilis ou d'une autre MST évolutive lors de l'accouchement (5).

Une syphilis est présente chez 7 à 21 % des femmes enceintes infectées par le VIH-1 en Afrique ou aux Etats-Unis. Plusieurs travaux déjà anciens concluent à une majoration de la transmission mère-enfant du VIH par cette co-infection, mais leur analyse révèle de nombreux biais méthodologiques. Dans un travail récent (6), Lee et coll. trouvent 100 % (4/4) de transmission du VIH en cas de syphilis évolutive (confirmée par un TPHA e 128) *versus* 16 % (8/49) en cas de sérologie syphilitique négative ($P = 0,002$); cependant les effectifs faibles de cette série invitent à une interprétation prudente des résultats. Dans une autre étude cas-témoins de 222 femmes enceintes infectées par le VIH-1 à Bangkok, Chaisilwattana et coll. trouvent un taux de transmission du VIH plus élevé en cas de syphilis maternelle, mais de façon non significative (RR : 2,10 [0,68 - 5,80], $P = 0,2$) (7). En fait, la plupart des auteurs ne retrouvent pas de relation entre syphilis et transmission verticale du VIH : ainsi Bobat et coll. ne trouvent pas, chez 23 patientes co-infectées parmi 181 femmes sud-africaines enceintes et séropositives, de majoration du risque de transmission du VIH. Néanmoins les critères sérologiques ne sont pas précisés dans cette étude. Les études de cohorte de femmes enceintes infectées par le VIH-1 – en France, Mandelbrot et coll. (1632 femmes), aux Etats-Unis, Mofenson et coll. d'une part (2), Pitt et coll. d'autre part (9) (séries respectives de 480 et 508 patientes), et enfin au Brésil Tess et coll. (553 femmes) (10) – ne trouvent aucune association entre syphilis et transmission verticale du VIH. Au total, sous réserve d'un dépistage et d'un traitement de la syphilis avant le terme, la transmission materno-fœtale du VIH ne paraît pas modifiée par cette coinfection.

Il en est de même pour les autres MST, les données de la littérature les concernant étant beaucoup plus univoques. Ainsi, pour Chaisilwattana et coll., une infection gravidique à *C. trachomatis* ou à *N. gonorrhoeae* n'influence pas la transmission verticale du VIH. Certains auteurs, comme Mofenson et coll. ou Pitt et coll., font les mêmes constatations à propos des infections à gonocoques ou à chlamydiae, du chancre mou et de l'herpès génital. Cependant d'autres auteurs, parmi lesquels Mandelbrot et coll., soulignent le risque accru de transmission verticale du VIH, comme pour la chorioamniotite, en cas de cervico-vaginite évolutive à l'accouchement. Ces constatations renforcent l'intérêt du dépistage et du traitement des MST avant la fin de grossesse.

Par ailleurs, plusieurs études ne trouvent pas de relation entre la présence d'une infection génitale à Papillomavirus et la transmission périnatale du VIH (10). L'infection à VIH, surtout chez l'adolescente au Gabon, favorise une condylomatose extensive pouvant nécessiter une césarienne prophylactique pour éviter le risque de contamination néonatale (11).

Une autre cause d'ulcération génitale en milieu tropical est la bilharziose, susceptible de favoriser la transmission sexuelle du VIH. Son rôle comme cofacteur de la transmission du VIH, à fortiori dans la période périnatale, reste encore à démontrer (12).

Les infections systémiques cosmopolites

Nous n'envisagerons que les agents responsables d'une infection maternelle chronique.

- Le cytomégalovirus (CMV) ne semble pas modifier la transmission verticale du VIH. Si Doyle et coll. (13) trouvent une infection congénitale à CMV plus fréquente chez les nouveau-nés contaminés par le VIH-1 par rapport aux non contaminés (21 % *versus* 3,8 %, $p = 0,008$), les autres auteurs concluent à l'absence d'influence réciproque du CMV et du VIH sur leur transmission materno-fœtale respective. Cependant, toutes les études montrent la gravité de cette association, les enfants co-infectés devenant plus vite immunodéprimés, avec une décroissance du taux de CD4 et une progression vers le sida plus rapides que chez les enfants non infectés par le CMV, comme le montrent Kovacs et coll. dans leur travail (14). L'allaitement maternel constitue également un facteur majeur de transmission mère-enfant du CMV, particulièrement dans les pays en développement où il est très répandu même en cas de séropositivité (15). Il contribue ainsi à majorer l'incidence des coinfections en période périnatale et post-néonatale, et la sévérité des infections à VIH chez l'enfant. Le pronostic redoutable de cette coinfection doit renforcer la recherche de solutions alternatives à l'allaitement maternel dans ces régions

défavorisées.

- Le virus Epstein-Barr (EBV), autre virus cosmopolite très fréquent au cours de l'infection à VIH, constitue également un cofacteur de la transmission périnatale du VIH-1. Dans une très belle étude multicentrique d'une cohorte de 508 femmes séropositives, Pitt et coll. montrent en analyse multivariée l'association d'une infection persistante à EBV, avec un profil sérologique de réactivation, avec une transmission élevée du VIH (odds ratio : 2,45 [1,03 - 5,84], $p = 0,04$) indépendamment du taux de CD4 (9). Ce travail, qui confirme la prévalence élevée de l'EBV chez la femme enceinte infectée par le VIH (> 75 %) révèle l'importance de ce cofacteur de la transmission mère-enfant du VIH.

- La place des autres virus dans la transmission périnatale du VIH est mal connue ou semble marginale. Il en est ainsi pour l'HHV8, dont la transmission verticale semble inexistante d'après Lyall et coll. (16), pour l'HHV6, dont la transmission intra-utérine est possible, mais sans lien avec celle du VIH selon Kositanont et coll. (17), et enfin pour les virus HTLV-I et HTLV-II, non transmis à l'enfant par des mères non allaitantes dans l'étude de Caterino de Araujo et Santos-Fortuna (18).

- L'infection à VIH de la femme enceinte favoriserait l'émergence d'infections néonatales à germes opportunistes, comme la pneumocystose (19), la tuberculose (20) ou la toxoplasmose (21), la transmission de cette dernière paraissant corrélée à l'immunodépression. Leur description en est certes rare, mais leur pronostic redoutable et leur rôle facilitant potentiel de la transmission du VIH impliquent d'en optimiser la prévention.

- L'infection à VIH diminue la transmission au fœtus de certains anticorps (AC). Ce problème est crucial dans les pays en développement vis-à-vis de la rougeole. Si la transmission des IgG antitétaniques ne semble pas affectée par la séropositivité maternelle, les AC anti-rougeoleux ont en revanche un taux diminué dans le sang du cordon des nouveau-nés de mère porteuse du VIH, les exposant à une rougeole plus précoce et plus grave, particulièrement en cas de contamination par le VIH (22). Cette baisse du taux d'AC transmis par les mères séropositives serait favorisée par la coexistence d'une placentite palustre (23).

Paludisme

Les relations entre infection à VIH et paludisme chez la femme enceinte, contrairement aux constatations effectuées dans les autres périodes de la vie, sont en effet complexes. *Plasmodium falciparum* est le seul plasmodium concerné. Comme le

suggèrent plusieurs études sur le paludisme de la femme enceinte, il semble bien agir comme cofacteur de la transmission materno-fœtale du VIH par le biais d'une infection placentaire. Ainsi Bloland et coll. (24) trouvent au Malawi une relation significative entre une coinfection maternelle et une surmortalité infantile, celle-ci étant attribuée au VIH : les enfants nés de mère co-infectée par le VIH et par *P. falciparum* ont un risque de décéder à 1 an multiplié par 4,5 par rapport aux enfants de mère présentant une placentite palustre seule, et multiplié par 2,7 à 7,7 selon le poids de naissance par rapport aux enfants de mère séropositives indemnes de paludisme. Inversement, le VIH affaiblit l'immunité antipalustre de la femme enceinte. Ainsi Steketee et coll. (25) trouvent des parasitémies plus fortes et des taux d'infections placentaires et congénitales (définies par la présence de *P. falciparum* dans le sang du cordon) plus élevés quand les mères sont séropositives. Cependant, l'incidence du paludisme-maladie du nouveau-né et l'histoire naturelle du paludisme acquis au cours des premiers mois ne semblent pas modifiées en cas de contamination par le VIH (26). Au total en zone d'endémie palustre, il apparaît capital chez la femme enceinte séropositive d'associer aux antirétroviraux une chimioprophylaxie antipalustre efficace. Or plusieurs auteurs ont montré dans cette situation une baisse de l'efficacité des schémas antipalustres habituels. Il est donc urgent de résoudre ces difficultés en poursuivant les recherches afin d'optimiser les protocoles de prophylaxie antipalustre chez les femmes enceintes infectées par le VIH.

Les connaissances sur les cofacteurs infectieux de la transmission mère-enfant du VIH ont beaucoup progressé ces dernières années. Ainsi une chorioamniotite, une infection génitale lors de l'accouchement, une infection persistante à EBV, ou en zone tropicale un paludisme à *P. falciparum* avec placentite, ont été identifiés comme pouvant majorer cette transmission. L'allaitement maternel peut également jouer un rôle délétère par la transmission de CMV, cofacteur accélérant la progression de l'infection à VIH. La responsabilité d'autres agents infectieux est controversée ou apparaît actuellement négligeable. Cependant, d'autres travaux sont nécessaires pour en rechercher la signification exacte.

L'identification de tous ces cofacteurs infectieux maternels permet de dégager un certain nombre de mesures thérapeutiques : vigilance accrue pour le dépistage précoce et le traitement des infections génitales, recherche de nouveaux protocoles d'antisepsie per-partum de la filière génitale, ou d'antibiothérapie systématique en fin de grossesse dont l'impact sur l'écologie bactérienne devra être surveillé, adaptation de la chimioprophylaxie du paludisme chez les femmes enceintes vivant en zone d'endémie palustre. Toutes ces actions sont en

effet utiles pour préserver l'efficacité de la prophylaxie antirétrovirale, pierre maîtresse actuelle de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. - Patrick Imbert

- 1 - Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A et al.
" Obstetric factors and mother-to-child transmission of HIV-1: the French perinatal cohorts "
Am J Obstet Gynecol, 1996, 175, 661-667
- 2 - Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER et al.
" Risks factors for perinatal transmission of HIV-1 in women treated with zidovudine "
N Engl J Med, 1999, 341, 385-93
- 3 - Ladner J, Leroy V, Hoffman P et al.
" Chorioamnionitis and pregnancy outcome in HIV-infected African women. Pregnancy and HIV Study Group "
J of AIDS, 1998, 18, 293-8
- 4 - Burns DN, Mofenson LM
" Paediatric HIV infection "
Lancet, 1999, 354, suppl 2, 1-6
- 5 - Tovo PA, Gabiano C, Tullisso S
" Maternal clinical factors influencing HIV-1 transmission "
Acta Paediatr, 1997, suppl 421, 52-5
- 6 - Lee MJ, Hallmark RJ, Frenkel LM, Del Priore G
" Maternal syphilis and vertical perinatal transmission of HIV-1 infection "
Internat J Obstet Gynecol, 1998, 63, 247-252
- 7 - Chaisilwattana P, Chuachoowong R, Siriwasin W et al.
" Chlamydial and gonococcal cervicitis in HIV-seropositive and HIV-seronegative pregnant women in Bangkok. Prevalence, risk factors, and relation to perinatal HIV transmission "
Sex transm Dis, 1997, 24, 495-502
- 8 - Bobat R, Coovadia H, Coutsooudis A, Moodley D
" Determinants of mother-to-child transmission of HIV-1 infection in a cohort from Durban, South Africa "
Pediatr Infect Dis J, 1996, 15 , 604-610
- 9 - Pitt J, Schluchter M, Jenson H et al.
" Maternal and perinatal factors related to maternal-infant transmission of HIV-1 in the P2C2 HIV Study : The role of EBV shedding "
J of AIDS, 1998, 19, 462-470.
- 10 - Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML et al.
" Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother- to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil "
AIDS, 1998, 12, 513-520
- 11 - Roudière-Ladoue JL, Narraido B
" Association Papillomavirus, séropositivité VIH et grossesse au Gabon "
Presse Méd, 1994, 23, 674
- 12 - Feldmeier H, Krantz I, Poggensee G
" Female genital Schistosomiasis: a neglected risk factor for the transmission of HIV ? "
Trans R Soc Trop Med Hyg, 1995, 89, 237
- 13 - Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR
" Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with HIV-1 "
Pediatr Infect Dis J, 1996, 15, 1102-6
- 14 - Kovacs A, Schluchter M, Easley K et al.
" Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1 infected women "
N Engl J Med, 1999, 341, 77-84
- 15 - Numazaki K.
" Human cytomegalovirus infection of breastmilk "

- FEMS Immunol Med Microbiol, 1997, 18, 91-98
- 16 - Lyall EG, Patton GS, Sheldon J et al.
" Evidence for horizontal and not vertical transmission of human herpes virus 8 in children born to HIV-infected mothers "
Pediatr Infect Dis J, 1999, 18, 795-9
- 17 - Kositanont U, Wasi C, Wanprapar N et al.
" Primary infection of human herpes virus 6 in children with vertical infection of HIV-1 "
J Infect Dis, 1999, 180, 50-55
- 18 - Caterino-de Araujo A, de los Santos-Fortuna E
" No evidence of vertical transmission of HTLV-I and HTLV-II in children at high risk for HIV-1 infection from Sao Paulo, Brazil "
J Trop Pediatr, 1999, 45, 42-7
- 19 - Mortier E, Pouchot J, Bossi P, Molinié V
" Maternal-fetal transmission of pneumocystis carinii in HIV infection "
N Engl J Med, 1995, 332, 825
- 20 - Adhikari M, Pillay T, Pillay DG
" Tuberculosis in the newborn : an emerging disease "
Pediatr Infect Dis J, 1999, 18, 1108-12
- 21 - d'Ercole C, Cravello L, Spérandéo D et al.
" Infection par le VIH chez la femme enceinte. Aspects généraux "
Presse Méd, 1996, 25, 77-80
- 22 - Coulter JBS
" HIV infection in African children "
Ann Trop Paediatr, 1993, 13, 205-215
- 23 - de Moraes-Pinto M.I., Verhoeff F., Chimsuku L. et al.
" Placental antibody transfer : influence of maternal HIV infection and placental malaria "
J Trop Pediatr, 1999, 45, 152-7
- 24 - Bloland PB, Wirima JJ, Steketee RW et al.
" Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi : evidence for increased mortality due to placental malaria infection "
AIDS, 1995, 9, 721-6
- 25 - Steketee RW, Wirima JJ, Bloland PB et al.
" Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit Plasmodium falciparum by infection with HIV-1 "
Am J Trop Med Hyg, 1996, 55, 42-9
- 26 - Taha TET, Canner JK, Dallabetta GA et al.
" Childhood malaria parasitaemia and HIV in Malawi "
Trans R Soc Trop Med Hyg, 1994, 88, 164-165