

NORD

## **Grossesse chez des patientes préalablement sous multithérapie : Efficacité préventive et toxicité**

**Marie-Giselle Lebrette**

Service des maladies infectieuses, Hôpital Rothschild (Paris)

**Depuis 1996, l'introduction des antiprotéases a marqué un tournant décisif dans la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH (VIH+). Bien qu'un nombre croissant de grossesses chez les patientes VIH+ soient poursuivies sous triple association avec inhibiteurs de protéase (IP), peu de publications font état de la toxicité des IP sur le déroulement des grossesses et sur les nouveau-nés (NN) exposés.**

L'article publié par la cohorte suisse (1) est une étude prospective menée d'octobre 1996 à avril 1998 sur les femmes VIH+ recevant un traitement antirétroviral pendant leur grossesse et les nouveau-nés exposés. 37 grossesses ont été observées dont 22 sous 2 inhibiteurs de la transcriptase inverse (IRT), 16 sous 2 IRT associés à 1 ou 2 IP, 1 sous 2 IRT + hydroxyurée.

- cinq grossesses ont débuté sous IP ;
- huit femmes ont débuté le traitement au deuxième trimestre de la grossesse ;
- deux femmes ont débuté le traitement au troisième trimestre de la grossesse ;
- une femme a dû interrompre l'indinavir à cause de vomissements.

Les principaux effets secondaires observés au cours de la grossesse ont été l'anémie (15 dont 14 sous AZT+3TC),

l'élévation des ASAT et des ALAT (4), les nausées et vomissements (4), l'intolérance au glucose (2), la diarrhée (1), l'hypertension (1), le diabète insulino-dépendant (1), la lithiase rénale (2).

Au 30 avril 1998, 1 grossesse extra-utérine (dd4+ddI+hydroxyurée) et 30 naissances ont été répertoriées. Dix enfants sont nés prématurément (avant 37 semaines d'aménorrhée [SA]), soit un taux de 33 % de prématurés ; 3 d'entre eux avaient été exposés aux IP.

Aucun cas de tératogénicité n'a été répertorié sur les 15 nouveau-nés exposés à un traitement au premier trimestre. Par contre ont été observés :

- 2 cas non mortels d'hémorragie intracérébrale chez un enfant né à 33 SA (exposé à partir du deuxième trimestre à AZT+3TC+IDV) et chez un enfant né à 37 SA (exposé à partir du deuxième trimestre à 3TC+ d4T+IDV);
- 1 cas d'atrésie biliaire extra-hépatique chez un nouveau-né exposé à partir du deuxième trimestre à AZT+3TC+IDV;
- 2 cas d'angiome cutané, les nouveau-nés ayant été exposés à partir du deuxième trimestre à de l'IDV.

### **Antiprotéases et prématurité**

A l'inverse, une étude rétrospective multicentrique des femmes VIH+ enceintes ne semble pas mettre en cause le rôle des IP dans la prématurité (2). La prématurité était définie par un accouchement avant 37 SA, la sévère prématurité par un accouchement avant 32 SA.

Parmi les 1176 femmes VIH+ ne recevant aucun traitement pendant leur grossesse, les taux respectifs de prématurité et de sévère prématurité étaient de 21 % et 3,8 %.

Parmi les 2223 femmes VIH+ recevant un traitement antirétroviral pendant leur grossesse, ont été rapportés 15 % de prématurité et 2,6 % de sévère prématurité.

Sur les 2223 femmes, 136 ont reçu un IP (42 % NFV).

Il n'y avait pas de différence significative entre les grossesses poursuivies sans traitement antirétroviral *versus* association antirétrovirale, ni entre association antirétrovirale *versus* triple association.

A la sixième conférence de Chicago (Retroviruses and opportunistic Infections, 1999), deux posters ont été présentés sur l'utilisation des IP pendant la grossesse :

- le premier présentait une étude rétrospective sur 89 femmes

VIH+ enceintes recevant une IP (3). Soixante-seize accouchements ont pu être étudiés : 15 avant 37 SA, soit 19,7 %, mais 9/15 avaient des risques de prématurité. Selon le trimestre d'introduction de l'IP, le taux de prématurité est de 21 % (1T), 21 % (2T), 15,4 % (3T) ;

- le second décrivait l'essai ACTG 354 (4); il s'agit d'une étude de phase I sur six femmes enceintes VIH+, avec une introduction, à partir de la 16e SA, d'une triple association AZT+3TC+ritonavir jusqu'à 12 semaines après l'accouchement (le ritonavir étant introduit à doses progressives). Deux accouchements sur six ont eu lieu respectivement à la 34e SA et à la 35e SA, les deux nouveau-nés présentant une hypoglycémie sévère (grade 4). Un accouchement a dû être provoqué à la 31e SA en raison d'un oligohydramnios, et le nouveau-né est décédé à 11 jours de complications infectieuses. Par ailleurs, cinq pathologies placentaires ont été observées : trois cas de liquide méconial (sur ces 3 cas, présence de 2 chorioamniotites), un cas de vascularite chorionique, un cas d'infarctus placentaire.

### **Malformations congénitales**

A la deuxième conférence mondiale sur la transmission materno-fœtale (Montréal, septembre 1999), un poster présentait une évaluation du taux de malformations congénitales observées chez les nouveau-nés selon le trimestre d'exposition aux traitements antirétroviraux et à la prophylaxie primaire de la PCP (5). Cette étude rétrospective multicentrique analyse 148 femmes VIH+ ayant donné naissance à 149 nouveau-nés.

Aucune malformation congénitale n'a été observée :

- si aucun traitement antirétroviral n'a été administré (26 femmes dont 5 ont reçu une prophylaxie primaire PCP par Bactrim® ou Dapsone® et Malocide®) ;
- si l'AZT en monothérapie était introduit au premier trimestre (2 femmes) ;
- si une bi ou une trithérapie était introduite au 2e et/ou au 3e trimestre (29 femmes).

En revanche, sur 78 femmes qui ont reçu de l'AZT en monothérapie au 2e et/ou au 3e trimestre, 3 malformations congénitales ont été observées (1 polydactylie, 1 doigt accessoire, 1 hydronéphrose). Pour 14 femmes qui ont reçu un traitement antirétroviral combiné au premier trimestre, chez les nouveau-nés ont été observés :

- 1 cas de dysplasie vertébrale (AZT+ddC+ prophylaxie PCP);
- 1 cas de spinafida et hydrocéphalie (ddI+d4T+névirapine+

prophylaxie PCP);

- 1 cas d'exomphalos (d4T+3TC+ prophylaxie PCP).

Au total, l'ensemble des données publiées apportent plus d'éléments sur la tolérance de l'utilisation des antiprotéases au cours des grossesses que sur leur efficacité dans la prévention de la transmission materno-foetale – données contradictoires par ailleurs en ce qui concerne le taux de prématurité. Le manque de données peut rendre difficile la prise en charge thérapeutique des femmes VIH+ enceintes.

Les cliniciens se trouvent de plus en plus confrontés à la survenue d'une grossesse chez des patientes déjà sous triple association avec IP. Il semble légitime de poursuivre ce traitement, surtout en cas d'efficacité immuno-virologique, et de " donner priorité " à la santé de la mère tout en l'informant des risques potentiels de toxicité médicamenteuse.

En ce qui concerne le diagnostic de séropositivité VIH chez une femme enceinte, l'attitude thérapeutique se fera en fonction du statut immuno-virologique de la patiente, comme le souligne le " Rapport Delfraissy " (6).

Devant un déficit immuno-virologique sévère (CD4 inférieurs à 350/mm<sup>3</sup> et charge virale supérieure à 30 000 copies/ml), un traitement efficace optimal non différé de triple association antirétrovirale doit être institué.

L'embryo-fœto-toxicité des inhibiteurs de protéase est méconnue ; leur utilisation au cours de la grossesse, de plus en plus fréquente, nécessite une amélioration de nos connaissances sur leur toxicité à court et long termes par des études multicentriques. - Marie-Giselle Lebrette

---

1 - Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B et al.

" Antiretroviral therapies in pregnancy : maternal, fetal and neonatal effects "

AIDS, 1998, 12, F241-7

2 - Scott G, Tuornalo R

" Premature births and gestational weight in HIV-1 infected pregnant women "

MD January 19-20, 1999

3 - Morris A, Zorrilla C, Vajaranant M et al.

" A review of protease inhibition use in 89 pregnancies " (poster 686).

6<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infections. Chicago, jan 31-feb 4 1999

4 - Scott G

" Safety and tolerance of RTN in combination with 3TC and ZDV in HIV-1 infected women and their infants "

6<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infections. Chicago, jan 31-feb 4 1999

5 - Jungmann E, Edwards S, Booth T et al.

" ART and PCP prophylaxis in early pregnancy : a highly teratogenic combination " (poster 220).

2<sup>nd</sup> conference on global strategies for the prevention of HIV transmission from mothers to infants. Montreal, sep 1-6 1999

6 - Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr. JF. Delfraissy.

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Medecines Sciences.

Flammarion.