

Les traitements combinés : Choix des associations d'antirétroviraux

Catherine Dolffus

hôpital Armand-Trousseau

Depuis les premiers résultats de l'essai ACTG 076, AZT versus placebo, montrant une efficacité considérable de ce protocole thérapeutique, associant 3 phases de traitement préventif pré, per et post-partum, et qui réduisait de deux-tiers la transmission mère-enfant (TME) (1), les associations thérapeutiques utilisées chez la femme enceinte séropositive et son nouveau-né sont devenues de plus en plus multiples et complexes. Parallèlement aux protocoles, on voit s'accroître la diversité des traitements antirétroviraux proposés en cours de grossesse.

Les protocoles

Le protocole ANRS 075, débuté en février 1997, cherchait à comparer la toxicité d'un traitement associant zidovudine (AZT) et lamivudine (3TC) au traitement " classique " par AZT seul (données historiquement recueillies par l'Enquête Pédiatrique Française [EPF]). Au protocole de base par AZT (500 mg/j chez la mère après 14 semaines d'aménorrhée (SA), perfusion d'AZT du début du travail au clampage du cordon, AZT 2 mg/kg x 4/j chez le nouveau-né jusqu'à 6 semaines), on associait le 3TC chez la mère à partir de 32 SA (150 mg x 2/j) jusqu'à l'accouchement avec un relais chez l'enfant 2 mg/kg x 2/j jusqu'à 6 semaines. Ce protocole a inclus 445 couples mère/enfant. Les premiers résultats portant sur les 200 premiers couples mère/enfant ont montré une toxicité hématologique (anémie, neutropénie) et hépatique chez l'enfant comparable à l'AZT seul. Chez les mères, une toxicité hématologique un peu plus marquée et 2 cas d'hépatite réversible à l'arrêt du traitement ont été observés.

Sous bithérapie, la charge virale maternelle a diminué de 1 log, retournant à sa valeur basale suivant l'arrêt en post-partum.

Aucune mutation M184 n'a été observée en cas de traitement (1 mois) alors qu'elle a été retrouvée chez plus de la moitié des patientes traitées plus de 2 mois.

Le taux de transmission a été de 5/194 soit 2,6 % de nouveau-nés infectés comparé à 53/810 soit 6,5 % dans les couples mère/enfant traités par AZT seul dans l'EPF. Alors que, jusque là, plus de 95 % des enfants infectés étaient repérés comme tels au décours des bilans virologiques (PCR, culture VIH et antigénémie p24) pratiqués à 0 et 1 mois, certains enfants du protocole ANRS 075 n'ont été diagnostiqués qu'à l'âge de 3 mois, soit plus d'un mois après l'arrêt du traitement prophylactique, incitant à une nouvelle prudence dans l'annonce de non contamination à la famille de l'enfant.

Ces résultats positifs ont été assombris par l'observation de 2 décès d'enfants ayant reçu AZT+3TC, l'un à l'âge de 11 mois, l'autre à l'âge de 13 mois, dans des tableaux cliniques neurologiques évoquant une cytopathie mitochondriale (lire page 32).

Une analyse approfondie rétrospective des enfants exposés non seulement à AZT+3TC mais également à l'AZT seul a permis de retrouver 8 enfants présentant des signes de cytopathie mitochondriale ; 4, dont les 2 décédés, exposés à l'AZT+3TC et 4, dont une enfant présentait une encéphalopathie extrêmement sévère, exposés à l'AZT seul (2). Aucun de ces enfants n'était infecté par le VIH. Compte tenu de la rareté des cytopathies mitochondriales dans la population générale, le rôle du traitement sur le fœtus paraît vraisemblable. On peut faire l'hypothèse que la fréquence et la gravité des anomalies augmente avec le nombre d'analogues nucléosidiques utilisés.

L'essai ANRS 083 / ACTG 316, de phase III, international, randomisé en double aveugle, teste l'efficacité éventuelle au niveau de la transmission maternofoetale de l'adjonction de névirapine en dose unique chez la mère et l'enfant au protocole thérapeutique quel qu'il soit prescrit par ailleurs. La mère reçoit 200 mg de névirapine (ou placebo) en dose unique au début du travail et l'enfant une dose unique de 2 mg/kg de névirapine (ou placebo) entre 48 et 72 heures de vie.

Cet essai est en cours, et a inclus jusqu'à présent 1107 femmes dont 193 en France. Parmi les patientes françaises, 67 % ont une multithérapie associée dont 1/3 comprend une antiprotéase ; par ailleurs, le taux de césarienne chez ces patientes est de 70 %. Une analyse intermédiaire est attendue pour juin 2000. Aucun effet indésirable sévère n'a jusqu'à présent été rapporté.

En dehors des protocoles

Le nombre et la diversité des molécules prescrites à des femmes séropositives enceintes a dramatiquement augmenté entre 1996 et 1999 sans aucune évaluation de l'efficacité sur la transmission materno-fœtale ni du danger à court, moyen ou long terme de ces prescriptions.

Ce que l'on sait actuellement est que dans l'ensemble, les antiprotéases passent mal la barrière placentaire, avec une notable variation inter-individuelle.

Par contre, les inhibiteurs de la transcriptase inverse traversent beaucoup mieux cette barrière et sont donc potentiellement plus à risque d'exposer le fœtus à une toxicité. Deux molécules sont à ce jour déconseillées chez la femme enceinte en raison de la tératogénicité observée chez l'animal : la ddC (Hivid[®]) et l'efavirenz (Sustiva[®]). Mais les données concernant les autres molécules, notamment ddI (Videx[®]) et d4T (Zerit[®]), vis-à-vis du risque de cytopathie mitochondriale sont très insuffisantes alors que le risque est théoriquement égal, voir supérieur pour certains, au risque du 3TC.

La tolérance de la dose unique de névirapine en fin de grossesse ne permet pas l'extrapolation à une exposition prolongée ou précoce au cours de la grossesse (3) ; quelques données sur les multithérapies deviennent disponibles, portant sur un nombre limité de femmes avec un recul très faible sur le suivi pédiatrique. Une étude suisse (4) avait soulevé en 1998 l'hypothèse d'un risque plus élevé de problèmes de santé chez l'enfant, notamment de prématurité, mais la variété des traitements utilisés ainsi que l'absence de données disponibles sur des facteurs confondants tels que toxicomanie, par exemple, empêchent toute conclusion. D'autres études postérieures n'ont pas confirmé ce risque (5).

A la conférence de Montréal, un poster évoquait un risque de malformation plus élevé en cas de multithérapie précoce (premier trimestre), d'autant plus que le Bactrim[®] était associé (6).

Le conseil " éclairé " à ce jour est difficile. On peut considérer comme acquis :

- que l'AZT donné aux 3 temps pré, per et post-partum réduit la TME (1) ;
- que AZT + 3TC entraîne une réduction plus importante de la TME mais avec un risque de toxicité vraisemblablement supérieur, sans que l'on puisse définir un " seuil " de durée d'exposition (7) ;

- que le taux de TME est fortement lié à la charge virale maternelle du troisième trimestre/accouchement, et semble très faible chez les femmes ayant une charge virale " indétectable " pour des seuils de 500 à 1000 copies/ml (8, 9).

Pour le traitement maternel, le dernier " rapport Delfraissy " (10) reprend les axes de décision que l'on peut à ce jour conseiller. Chez l'enfant, en prophylaxie, il ne faut pas à ce jour " sortir " des 3 molécules AZT/3TC/névirapine.

L'AZT sera prescrit à tous les nouveau-nés de mère séropositive et ce, même en cas de résistance génotypique connue chez la mère.

Le 3TC ne sera prescrit que en concordance avec le traitement maternel : situation à haut risque avec CV élevée, traitement de la mère par 3TC.

La névirapine n'est actuellement disponible que dans le protocole ANRS 083 ou en ATU nominative (demande justifiée selon le dossier maternel).

Compte tenu de sa pharmacocinétique, on pourrait envisager sa prescription en 1 à 2 prises à 48 heures d'intervalle chez les nouveau-nés à très haut risque (accouchements à domicile de grossesses non suivies, etc.).

Dans tous les cas, un suivi prolongé avec pharmacovigilance attentive s'impose. - Catherine Dollfus

1 - Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al.

" Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with Zidovudine treatment "

N Engl J Med, 1994, 331, 1173-80

2 - Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al.

" Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues "

Lancet, 1999, 354, 1084-9

3 - Edwards S, LARBALÉSTIER N, Hay P et al.

" Experience of Nevirapine (NVP) use in a London cohort of HIV infected pregnant women " (abstract 757).

7th European conference on clinical aspects and treatment of HIV-infection. Lisbon, 23-27 october 1999

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

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

AIDS, 1998, 12, F241-7

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

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

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

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

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

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

7 - Blanche S, Rouzioux C, Mandelbrot L et al.

" Zidovudine-lamivudine for prevention of mother-to-child transmission "
(abstract 267)

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

8 - Mofenson LM et al.

" Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with Zidovudine "

N Engl J Med, 1999, 341, 385-93

9 - Garcia PM et al.

" Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission "

N Engl J Med, 1999, 341, 394-402

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

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.

Chap. 12. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Médecines Sciences. Flammarion.