

Transmission du VIH de la mère à l'enfant : où en sommes-nous en 2004 ?

Isabelle Heard

Service d'immunologie
Hôpital européen Georges Pompidou

La recherche de stratégies de traitements antirétroviraux capables de réduire la transmission mère-enfant du VIH a été largement débattue à Bangkok. A côté de la prévention de la transmission elle-même, les interventions coût-efficaces à moindre risque de développement de résistance aux antiviraux chez la mère, et aussi chez l'enfant, ont été largement abordées.

Marc Lallemand et son équipe du Program for HIV prevention and treatment (PHPT) avaient montré dans une première étude publiée il y a quatre ans le bénéfice de l'AZT donné pendant le dernier trimestre de la grossesse pour réduire le taux de transmission du VIH¹. Les résultats finaux du second essai réalisé par la même équipe ont été présentés à Bangkok. L'objectif était de savoir s'il était possible de prévenir les transmissions qui ont lieu pendant l'accouchement en donnant une dose de névirapine (NVP) pendant le travail en plus de l'AZT pendant les derniers mois de grossesse². L'étude, réalisée entre janvier 2001 et février 2003, portait sur 1844 femmes. Toutes recevaient de l'AZT à partir de 28 semaines d'aménorrhée ; le traitement était randomisé en trois groupes pour la prise de NVP : dans le groupe 1, la mère et l'enfant recevaient de la NVP ; dans le groupe 2, la mère recevait de la NVP et l'enfant un placebo ; dans le groupe 3, mère et enfant recevaient un placebo. Aucune mère n'allaitait après la naissance.

On savait depuis l'analyse intermédiaire³ que l'adjonction de NVP chez la mère et chez l'enfant à la prise d'AZT (chez la mère à partir de 28 semaines d'aménorrhée et chez l'enfant pendant une semaine) était d'un bénéfice indiscutable pour réduire la transmission (taux de transmission : 1,1 % (IC 95 %, 0,3 - 2,2) dans le groupe NVP mère et enfant, contre 6,3 % (IC 95 %, 3,8 - 8,9) dans le groupe placebo mère et enfant ; $p < 0,001$).

Restait à répondre à la question : sur la base de la prise d'AZT définie ci-dessus, faut-il donner de la NVP à la mère et à l'enfant, ou bien seulement à la mère, pour abaisser significativement le taux de transmission périnatal (le diagnostic de l'infection de l'enfant reposant sur 2 PCR, celui-ci étant considéré comme non infecté si la PCR était deux fois négative après l'âge de un mois) ?

Lorsque mère et enfant ont reçu de la NVP, le taux de transmission est de 1,9 % (IC 95 %, 0,9 - 3,0), alors qu'il est de 2,8 % (IC 95 % : 1,5 - 4,1) si la mère seule a eu de la NVP. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ; il n'y a donc pas de bénéfice supplémentaire à donner de la NVP à l'enfant. Cependant, l'analyse du taux de transmission en fonction des facteurs de risque immunologiques, virologiques et obstétricaux a montré que celui-ci était toujours inférieur si l'enfant était également traité. Des éruptions cutanées

modérées et une élévation des transaminases étaient rapportées chez respectivement 3,8% et 8,5% des femmes⁴. Ce bénéfice de la NVP donnée pendant l'accouchement chez des femmes déjà traitées (en bi- ou trithérapie) n'avait pas été observé dans l'étude PACTG 316 présentée lors de la 8^e CROI en 2001. Dans le groupe qui avait reçu la NVP, le taux de transmission était de 1,5 % [0,7 - 2,8] contre 1,4 % [0,6 - 2,7] dans le groupe placebo. Dans cette étude, 43 % des femmes avaient été césarisées avant le début du travail, ce qui pourrait avoir masqué le bénéfice de la NVP⁵. Une étude, publiée dans *JAMA* pendant le congrès, rapportait les taux d'efficacité de la prise de NVP par la mère et de NVP seule *versus* NVP + AZT (pendant 7 jours) par l'enfant chez des femmes testées en début de travail au Malawi⁶. Les taux de transmission étaient équivalents dans les deux bras à la naissance (8,1 % et 10,1 %) et à 8 semaines chez ces enfants allaités au sein (14,1 % et 16,3 %). Ces résultats confirment ceux de l'essai HIV-NET012 et montrent que le renforcement du traitement de l'enfant ne fait pas diminuer le taux de transmission.

Dans la semaine qui a suivi la publication des résultats de l'essai réalisé par le groupe PHPT, le gouvernement thaï a recommandé la prescription de NVP à la mère et à l'enfant en complément de la prophylaxie par AZT pendant la grossesse, ainsi qu'un allaitement artificiel de

l'enfant malgré la possibilité de résistance à la NVP⁷. Pour le ministère de la Santé thaïlandais, l'association AZT au troisième trimestre + NVP per-partum permet, avec un investissement en soins et en coût très modéré, d'obtenir une forte réduction du taux de transmission mère-enfant du VIH, celui-ci devenant alors semblable à celui obtenu avec une multi-thérapie complexe, coûteuse et potentiellement toxique.

Et les résistances à la NVP ?

On sait depuis la publication des résultats des essais HIVNET012 et PACTG 316 que la prescription d'une dose de NVP pendant l'accouchement entraîne la survenue de résistances aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI)^{5,8}. Cette donnée a été confirmée dans l'étude PHPT : des mutations de résistance étaient détectées dans des prélèvements sanguins effectués 10 jours après l'accouchement chez 32 % des femmes ayant reçu de la NVP. Les mutations les plus fréquentes étaient les mutations K103N, G190A et Y181C⁹. Des résultats équivalents étaient rapportés dans une étude réalisée en Afrique du Sud, dans laquelle 38 % des femmes présentaient des mutations de résistance à la NVP six semaines après une prise unique pendant l'accouchement, cette mutation étant retrouvée chez 14 % d'entre elles six mois après l'accouchement¹⁰.

La prise de NVP pendant l'accouchement et la présence de mutations de résistance semblent entraîner une moins bonne réponse virologique à la prise d'antiviraux en post-partum. Depuis juin 2002, les recommandations nationales thaïlandaises de traitement antirétroviral concernent les personnes ayant moins de 250 CD4/mm³ et proposent une combinaison en un comprimé de 200 mg de NVP, 150 mg de lamivudine et 30 mg de stavudine (GPOvir). Ce traitement était proposé dans le post-partum à toutes les femmes immunodéprimées.

Gonzague Jourdain a présenté la réponse virologique des femmes sous GPOvir en fonction du fait qu'elles aient ou non

reçu de la NVP pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH². Six mois après l'initiation de la trithérapie, 49 % des femmes ayant reçu de la NVP en per-partum avaient une charge virale indétectable (< 50 copies) contre 68 % de celles qui n'avaient pas eu de NVP (p=0,03). Ainsi, la prise de NVP pendant l'accouchement était un facteur de risque indépendant d'échec virologique en cas de traitement comportant de la NVP. Parmi les femmes qui avaient reçu de la NVP, seulement 38 % de celles chez qui une mutation de résistance avait été détectée avaient une charge virale indétectable, contre 52 % de celles n'ayant pas de mutation de résistance (p=0,08). En analyse multivariée, une charge virale initiale élevée et la prise de NVP pendant l'accouchement étaient des facteurs de risque indépendants d'échec virologique (respectivement OR 3,0 ; IC 95 % : 1,7-5,2 ; p < 0,001 ; et OR 2,6 ; IC 95 % : 1,2-5,5 ; p=0,01)¹¹.

Cette étude montre donc que si une femme doit commencer une trithérapie alors qu'elle a reçu de la NVP pendant l'accouchement, il est préférable qu'elle prenne un traitement comportant un inhibiteur de protéase. Les traitements comportant de la NVP devraient être réservés pour une deuxième ligne de traitement, ou intervenir après la disparition de la résistance.

Peut-on réduire le risque de résistance à la névirapine ?

L'association d'autres molécules antirétrovirales prescrites dans le post-partum immédiat pourrait « couvrir » la NVP jusqu'à ce qu'elle soit éliminée de l'organisme et prévenir les mutations de résistance, comme l'a montré J. McIntyre lors des sessions « late breakers »¹². L'étude, dont les résultats préliminaires étaient présentés, comparait les mutations de résistance dans trois groupes de femmes randomisées, en Afrique du Sud. Il est prévu de recruter 300 femmes, un groupe recevant une dose de NVP, le second une dose de NVP + combivir pendant 4 jours, le troisième une dose de NVP + combivir pendant 7 jours. Les résultats

préliminaires présentés à partir de 61 femmes et 68 enfants montrent l'existence de mutations de résistance à la NVP chez 50 % (9 sur 18 femmes) des femmes du premier groupe, 5 % (1/20 femmes) et 13 % (3/23 femmes) respectivement des groupes 2 et 3. L'addition d'un court traitement par combivir pour réduire à la fois le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant et le risque du développement de mutations de résistances à la NVP serait une option réalisable à la fois au plan pratique et au plan financier. Cependant, la durée optimale de traitement par le combivir reste à déterminer, compte tenu en particulier de la longue demi-vie de la NVP. Un contrôle des concentrations plasmatiques de NVP a été réalisé chez 100 femmes ayant reçu une seule dose (seuil de quantification : 50 ng/ml). Un niveau détectable de NVP était retrouvé dans 56 % des prélèvements sanguins effectués entre 14 à 21 jours après la prise du comprimé¹³.

Que conclure ?

Quelles sont les recommandations de traitement pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant en 2004 ?

L'OMS a présenté pendant la Conférence ses nouvelles recommandations de traitement des femmes enceintes pour la prévention de la transmission du VIH à l'enfant dans les pays en développement¹⁴. Ces recommandations prennent en compte les informations récentes sur les risques et l'efficacité des différents traitements, en particulier la résistance à la névirapine. Différents scénarios sont envisagés. Si une femme doit commencer une trithérapie, qu'elle soit ou souhaite être enceinte, une des associations AZT-3TC-NVP ou d4T-3TC-NVP est recommandée. En l'absence d'indication de traitement, c'est la prescription « thaï » (AZT à partir de 28 semaines + NVP monodose) qui est recommandée en premier. Malgré les connaissances acquises maintenant sur le risque de résistance à la NVP après une seule dose, l'OMS considère que ce risque est contrebalancé par

la simplicité de ce traitement comparé aux autres. Cette prophylaxie doit être une alternative si d'autres choix thérapeutiques ne sont pas réalisables.

Les recommandations françaises, mises à jour pour la Conférence, incitent à mettre sous trithérapie toutes les femmes enceintes, même si leur infection est bien contrôlée¹⁵. Plusieurs scénarios sont également proposés : si la femme a débuté sa grossesse sous un traitement antirétroviral efficace et bien toléré, celui-ci sera poursuivi – sauf bien sûr s'il comporte des médicaments toxiques pour l'embryon (efavirenz). Si, malgré ce traitement, la charge virale est détectable (> 400 copies/ml), il sera souhaitable de le modifier. Si une femme est enceinte et n'est pas traitée, elle le sera s'il existe une indication thérapeutique maternelle (deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur de protéase). Il est recommandé de ne pas débiter un traitement par la NVP en cours de grossesse. En l'absence d'indication maternelle, la trithérapie est recommandée au début du troisième trimestre (femme enceinte asymptomatique ayant plus de 350 cellules CD4/mm³). En cas de diagnostic de l'infection par le VIH après le huitième mois de grossesse, une trithérapie est recommandée. Enfin, si ce diagnostic est fait en cours de travail, c'est l'association AZT en perfusion + NVP monodose qui est recommandée. La césarienne programmée ne doit plus être systématique.

On voit que le sujet reste largement débattu. En France, l'évolution se fait vers une trithérapie pour toutes les femmes enceintes, en évitant la névirapine, alors que dans les pays en développement, le traitement à visée prophylactique n'est initié qu'au troisième trimestre de la grossesse, et la névirapine monodose ou associée à d'autres molécules n'est jamais proscrite.

1 - Lallemand M., Jourdain G., Le Cœur S., et al. « A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators » *N Engl J Med*, 2000, 343, 982-991

2 - Lallemand M., « Presentation on Implication of drug resistance on scaling up ART and PMTCT », bridging session TuOrBs196

3 - Heard I., « Croi 2004 : intérêts et inconvénients de la NVP », *Transcriptases*, mai 2004, n°114

4 - Lallemand M. et al., « Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand », *N Engl J Med*, 2004, 351, 217-228

5 - Dorenbaum A. et al., « Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission : a randomized trial », *JAMA*, 2002, 288, 189-198

6 - Taha T.E. et al., « Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting : a randomized controlled trial », *JAMA*, 2004, 292, 202-209

7 - Kanchana S., « Successful strategies to achieve national PMTCT scale up: the Thai experience », *Meet the leaders session*, TuLm338

8 - Eshleman S.H. et al., « Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012) », *Aids*, 2001, 15, 1951-1957

9 - Ngo-Giang-Huong N. et al., « Profile of NNRTI associated mutations in women exposed to a single dose of nevirapine during delivery in Thailand », *WeOrB1289*

10 - Morris L. et al., « Persistence of nevirapine resistance mutations 6 months following single dose nevirapine », *ThOrB1353*

11 - Jourdain G. et al., « Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators », *N Engl J Med*, 2004, 351, 229-240

12 - McIntyre J. et al., « Addition of short course combivir to single dose virmune (sdNVP) for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 van significantly decrease the subsequent development of maternal nrti-resistant virus », *LbOrB09*

13 - Cressey T.R. et al., « Duration of nevirapine (NVP) postpartum exposure in women who received single dose NVP during labor in addition to standard zidovudine (ZDV) prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand », *ThOrB1352*

14 - recommandations parues le 14/07/2004 ; www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr50/fr/

15 - Delfraissy J.F. (dir.), *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, Recommandations du groupe d'experts*, 2004

Une visite à Chiang-Maï

La ville de Chiang-Maï, au Nord de la Thaïlande, était sur toutes les lèvres à Bangkok. Non pas pour les charmes touristiques de ses temples et de ses paysages d'estampe, mais en raison des résultats de son Program for HIV Prevention and Treatment (PHPT). *Transcriptases* est allé enquêter sur les recettes de ce succès.

Impossible de consacrer un numéro spécial à la conférence de Bangkok sans présenter les résultats du programme de prévention de la transmission mère-enfant de Chiang-Maï, dirigé par Marc Lallemand : ces résultats n'étaient-ils pas cités par certains comme la seule consolation dans une Conférence par ailleurs en déficit d'avancées scientifiques ? Au-delà de l'exposé des résultats (voir p. 29), on a aussi envie de s'interroger sur le pourquoi et le comment de ce succès, pour ainsi dire sans égal à la conférence de Bangkok, des essais de Chiang-Maï. Faut-il voir dans ce programme, à l'instar de la consécration d'un « modèle thaï », un modèle de programme scientifique pour la prévention du VIH, reproductible par d'autres équipes dans d'autres pays en développement ? Sans prétendre être exhaustif sur ces questions, voici quelques-unes des impressions que laisse une visite dans les bureaux du programme PHPT.

Méticuleux...

Ce qui frappe sans doute en premier lieu, c'est la rigueur de l'exigence technique mise en œuvre à toutes les étapes de la recherche. C'est avec un soin presque troublant que les 70 salariés de Chiang-Maï, en majorité des Thaï formés sur place, bichonnent littéralement leurs données concernant les personnes incluses dans les essais aux quatre coins de la Thaïlande.

Cette rigueur règle aussi l'organisation du travail avec le réseau des 41 hôpitaux