

VIH – TME

19



Protease inhibitor use in 233 pregnancies women  
Morris A.B., Dobles A.R.,  
Cu-Uvin S., Zorrilla C.,  
Anderson J., Harwell J.L.,  
Keller J., Garb J.  
JAIDS, 2005, 40, 30-33

# Utilisation des antiprotéases chez 233 femmes enceintes

*Martine Levine*

Service d'hémo-immunologie pédiatrique  
Hôpital Robert Debré (Paris)

1 - Garcia PM,  
Kalish LA, Pitt J et al.  
« Maternal levels of  
plasma human  
immunodeficiency  
virus type 1 RNA and  
the risk of perinatal  
transmission. Women  
and Infants  
Transmission Study  
Group »  
NEJM, 1999, 341,  
394-402

2 - Cooper ER,  
Charurat M,  
Mofenson L et al.  
« Combination  
antiretroviral  
strategies for the  
treatment of pregnant  
HIV-1 infected women  
and prevention  
of perinatal HIV-1  
transmission »  
JAIDS, 2002, 29,  
484-494

Lorenzi P, Spicher VM,  
Laubereau B et al.  
« Antiretroviral in  
pregnancy: maternal,  
fetal, and neonatal  
effects: Swiss HIV  
Cohort Study, the  
Swiss Collaborative  
HIV and Pregnancy  
and the Swiss  
Neonatal HIV Study »  
AIDS, 1998, 12,  
F241-F247; voir  
Transcriptase Sud,  
2000, n° 2

**Une étude parue dans *Journal of Aids* fait avancer le débat sur les risques de prématurité liés à l'administration d'une antiprotéase à la mère durant la grossesse. En l'absence de données prospectives, cette étude rétrospective suggère que ce risque n'est pas accru, et que le traitement permet un bon contrôle de la transmission materno-fœtale.**

Au Nord, les trithérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) sont aujourd'hui de plus en plus utilisées chez la femme enceinte. Il devient donc nécessaire d'avoir une vision plus précise des effets potentiels des antiprotéases durant la grossesse, en termes d'effets indésirables sur la mère et l'enfant, et notamment en termes de risque de prématurité. L'utilisation des HAART chez la femme enceinte répond au double objectif d'optimiser le traitement antirétroviral de la mère, et de prévenir

la transmission materno-fœtale du VIH. En effet, le lien entre une charge virale basse chez la mère et un faible taux de transmission du VIH est maintenant bien démontré<sup>1</sup>. Des résultats récents et notamment des méta-analyses ont bien démontré l'effet bénéfique de l'utilisation des HAART sur la diminution de la transmission materno-fœtale du VIH. Les HAART durant la grossesse incluent dans la plupart des cas une antiprotéase. Les risques éventuels d'augmentation du taux de prématurité ou d'effets négatifs sur le nouveau-né (tels qu'un petit poids de naissance ou un enfant mort-né) font l'objet de publications contradictoires<sup>2</sup>. En attendant les résultats d'études prospectives en cours, les analyses rétrospectives de cohortes gardent tout leur intérêt. L'étude rétrospective présentée ici relate le devenir de 233 grossesses au cours desquelles des antiprotéases ont été utilisées.

### 233 grossesses

Cette étude porte sur l'ensemble des femmes ayant reçu des antiprotéases durant la grossesse de décembre 1997 à décembre 2001, sur 5 sites répartis entre les Etats-Unis et Porto Rico. Les données de 233 grossesses ont été recensées à partir des dossiers médicaux.

47 % des femmes étaient d'origine hispanique, 31 % étaient des noires américaines et 15 % étaient caucasiennes. 231 enfants sont nés, avec quatre couples de jumeaux et une naissance de triplés. Chez les mères, la moyenne d'âge était de 27 ans et le mode de contamination en grande partie hétérosexuel (87 %). Elles avaient déjà été enceintes dans 85 % des cas. Plus d'une femme sur deux n'avait jamais reçu de traitement antirétroviral, et 70 % des femmes n'avaient jamais reçu d'antiprotéases auparavant. Au premier bilan immunologique, 13 % des femmes avaient un taux de CD4 inférieur à 200 ou un antécédent d'événement clinique classant sida. 73 % d'entre elles avaient une infection VIH non symptomatique.

Quarante quatre femmes étaient déjà sous antiprotéases au moment de la grossesse (du nelfinavir dans 92 % des cas). La plupart des femmes (96 %) ont reçu une seule antiprotéase, celle-ci n'étant boostée par du ritonavir que dans 3,4 % des cas. L'initiation du traitement par antiprotéase a eu lieu pour 41 femmes pendant le premier trimestre de la grossesse, pour 97 d'entre elles pendant le second, et pendant le troisième pour 51 femmes.

En moyenne, pour l'ensemble des grossesses, entre le premier et le dernier bilan immunologique et virologique disponibles, la remontée des CD4 a été de 41 cellules/mm<sup>3</sup> et la diminution de la charge virale de 0,85 log. Au moment de l'accouchement, 56 % des femmes avaient une charge virale indétectable (inférieure à 400 copies/mL) et 66 % avaient une charge virale inférieure à 1 000 copies. Peu d'effets secondaires ont été notés chez la mère : trois d'entre elles ont eu un diabète gestationnel – ce qui correspond au taux attendu dans la population générale. Les données des taux de complications obstétricales étaient également similaires à ceux de la population générale. L'accouchement a eu lieu par voie basse dans 34 % des cas, par césarienne pro-

grammée dans 56 % des cas et par césarienne en urgence dans 10 % des cas.

### 231 enfants

Les données sur l'état de l'enfant à la naissance retrouvent un poids de naissance moyen de 2 828 g en tenant compte des naissances multiples, et de 2 884 g en les excluant. Toutes grossesses confondues, 22,8 % des enfants ont un poids de naissance inférieur à 2 500 g, et 2 % ont un poids de naissance inférieur à 1 500 g. Les facteurs retrouvés favorisant un petit poids de naissance sont un âge maternel élevé, les grossesses multiples et le mode de contamination de la mère (toxicomanie). Les anomalies retrouvées chez le nouveau-né sont le plus souvent une anémie (n = 41) mais aussi des anomalies cardiaques (n = 10) et pulmonaires (n = 7).

Le taux de prématurité (inférieure à 37 semaines d'aménorrhée) était de 22 %, et le taux d'extrême prématurité (inférieure à 32 semaines d'aménorrhée) était de 3 %. Le facteur de risque essentiel retrouvé pour la prématurité était une grossesse multiple, l'autre facteur de risque étant la toxicomanie active de la mère. Il n'a pas été retrouvé d'association significative avec la date d'initiation de l'antiprotéase durant la grossesse.

Six grossesses ont donné lieu à une mort fœtale, une fausse couche tardive ou des enfants morts-nés ; sur ces 6 cas, deux des mères étaient au stade clinique sida, et trois autres étaient des toxicomanes actives.

### Transmission

Sur l'ensemble des grossesses étudiées, deux enfants ont été contaminés par le VIH, soit un taux de transmission materno-fœtale de 0,9 %. Les deux enfants sont nés par césarienne : dans le premier cas, la charge virale de la mère était à 43 copies/mL à l'accouchement, et la césarienne pratiquée en urgence à 32 semaines d'aménorrhée à la suite d'une rupture prématurée des membranes avec chorioamniotite et endométrite. Dans le second cas, le traitement antirétroviral a été débuté à 32 semaines d'aménorrhée, et la charge virale était à 5 403 copies/mL au moment de la césarienne programmée. La PCR chez l'enfant s'est posi-

3 - Landesman SH, Kalaish LA, Burns DN et al. « Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study » NEJM, 1996, 334, 1617-1623

tivée à un mois de vie, ce qui laisse supposer une contamination en *perpartum*.

Les HAART avec antiprotéases représentent à l'heure actuelle la majorité des traitements prescrits durant la grossesse afin de prévenir la transmission materno-fœtale du VIH. Les données concernant une éventuelle augmentation du taux de prématurité sont encore contradictoires. Les données de P. Lorenzi<sup>2</sup>, sur un nombre restreint de patientes, suggéraient un risque accru de prématurité. A. Morris retrouvait quant à lui un taux de prématurité de 19,1 % sur 89 grossesses sous antiprotéase; la Women and Infants Transmission Study<sup>3</sup>, sur 525 grossesses en 1996, avait décrit un taux de 18,7 %. Dans cette étude, le taux de prématurité est de 22 %, sans nouveau facteur de risque identifié par rapport aux autres études. Le taux de faible poids de naissance est de 23 %. Quant aux effets secondaires obstétricaux, ils restent comparables ici à ceux attendus dans la population générale. La fréquence de l'effet secondaire le plus habituel chez le nouveau-né, l'anémie, volontiers reliée au traitement par zidovudine chez la mère, est comparable ici aux données décrites dans celle dans l'essai princeps ACTG 076.

Cette étude confirme donc l'efficacité des HAART sur la transmission materno-fœtale du VIH. Il ne semble pas y avoir d'augmentation significative du taux de prématurité et du taux d'hypotrophie à la naissance. La grande prématurité, source majeure de risque de handicap à long terme pour l'enfant, ne paraît pas être fréquente- mais des études plus ciblées seraient nécessaires pour confirmer ces données. - Martine Levine