

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXIII
publié le 6.12.1999**



*VINGT-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1999*

Stratégies de réduction de la transmission mère-enfant du VIH

A. BONGAIN¹, F. MONPOUX², A. BERREBI³, L. MANDELBROT⁴,
O. TOULLALAN¹, J.-Y. GILLET¹
(Nice)

INTRODUCTION

L'introduction des multithérapies anti-VIH chez l'adulte a repoussé l'échéance du stade symptomatique de la maladie. Chez la femme enceinte, des progrès considérables ont été effectués en 10 ans, et le taux de transmission materno-fœtale (TMF) est passé de 25 % à moins de 3 %. La bibliographie est très fertile sur ce sujet depuis 10 ans mais il convient d'en dégager les

1. Service de Gynécologie-Obstétrique, Reproduction et Médecine Fœtale, CHU de Nice-Sophia Antipolis – Hôpital de l'Archet 2
Centre Femme-Mère-Enfant,
151 route de Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079,
06202 NICE CEDEX 3
2. Service de Pédiatrie, Unité d'Hématologie Pédiatrique
CHU de Nice-Sophia Antipolis – Hôpital de l'Archet 2
Centre Femme-Mère-Enfant,
151 route de Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079,
06202 NICE CEDEX 3
3. Fédération de Gynécologie-Obstétrique
CHU de Toulouse – Hôpital La Grave – Place Lange,
31052 TOULOUSE CEDEX
4. Service de Gynécologie-Obstétrique
Hôpital Port-Royal – Baudelocque
123 boulevard de Port Royal – 75014 PARIS

travaux pertinents et récents. Les services de gynécologie-obstétrique travaillant en zone de forte prévalence assistent depuis 2 ans à une demande croissante de grossesse chez la femme séropositive. La première partie sera consacrée aux « limites » considérées comme raisonnables de la grossesse chez une femme séropositive, puis, dans une seconde partie, les mesures permettant de diminuer le risque de transmission materno-fœtale (TMF) seront développées.

I. LIMITES RAISONNABLES DE LA GROSSESSE CHEZ UNE FEMME SÉROPOSITIVE

Un projet de grossesse doit être discuté de manière multidisciplinaire entre l'infectiologue, le pédiatre, le psychologue, l'obstétricien et le couple. Trois éléments sont à considérer :

- Le statut immunitaire (lymphocytes CD₄) et virologique (charge virale);
- Les antécédents thérapeutiques (molécules, ancienneté du traitement, efficacité ou échec thérapeutique...);
- Les conditions sociales et personnelles.

A. Statut immunologique et virologique

En dehors de tout traitement, la transmission verticale est d'autant plus faible que le nombre de lymphocytes CD₄ est normal ou proche de la normale ($> 500/\text{mm}^3$) et que la charge virale (CV) est faible ($< 10\,000$ cop/ml). Les traitements anti-rétroviraux modifient leur valeur pronostique. Avec la prophylaxie par AZT en monothérapie, ces paramètres biologiques conservent une valeur pronostique mais avant le traitement (51, 77). Toutefois, il n'y a pas de seuil connu de charge virale en dessous duquel le risque de transmission est nul (51, 77). Des cas de transmission ont été rapportés chez des mères ayant un ARN VIH plasmatique inférieur à 500 copies/ml.

L'existence d'un déficit immunitaire avéré (CD₄ $< 200/\text{mm}^3$) ou d'une charge virale élevée (CV $> 100\,000$ cop/ml) doit conduire à faire reconsidérer le désir de grossesse par le couple.

B. Les antécédents thérapeutiques

La patiente naïve de tout traitement constitue le cas le plus favorable pour la mère et l'enfant car l'embryon ne sera pas exposé à un risque tératogène au premier trimestre. Par ailleurs, le traitement instauré en cours de grossesse aura d'autant plus de chances d'être efficace que la ou les souches dont est porteuse la patiente ne seront pas mutées.

Au cours des dernières années, la proportion de femmes déjà traitées avant d'être enceintes a considérablement augmenté. Des consignes de prise en charge thérapeutique des femmes enceintes sont proposées dans le rapport Delfraissy 1999, publié en septembre 1999. Le traitement est parfois interrompu par le médecin lorsque la grossesse est diagnostiquée. Dans ce cas, il est indispensable d'établir le profil de résistance du VIH chez la femme enceinte afin de lui proposer un traitement qui serait à la fois le plus adapté pour elle et pour la prévention de la transmission verticale tout en choisissant des molécules à moindre risque pour le fœtus.

C. Les conditions sociales et personnelles

Un nombre croissant d'enfants nés de mères séropositives sont élevés par une autre personne que la mère naturelle pour différentes raisons : incarcération, décès de la mère, statut social précaire incompatible avec l'élevage d'un enfant, maltraitance...

Il faut savoir être vigilant et ne pas encourager une grossesse si le contexte personnel, conjugal et social est défavorable, indépendamment du VIH. Il est donc important d'aborder avec la femme les aspects psychologiques personnels de son projet d'enfant (45).

II. DONNÉES GÉNÉRALES SUR L'ASSOCIATION VIH ET GROSSESSE

A. Retentissement de l'infection VIH sur la grossesse

Le VIH n'entraîne pas de malformation. À statut social égal, le risque de prématurité et d'hypotrophie n'est pas accru chez les femmes séropositives.

B. Retentissement de la grossesse sur l'infection VIH

Les relations liant les modifications de l'immunité pendant la grossesse et celles de l'infection VIH sont complexes. En fait, seules des études prospectives sur de longs termes comparant des femmes VIH ayant accouché à des femmes n'ayant jamais accouché permettent de répondre à cette question. En France, l'étude multicentrique SEROGEST, pilotée par l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA) depuis 1989, étudie entre autres ce paramètre. Un travail récent, issu de cette cohorte, comparant l'évolution de la maladie VIH chez 241 femmes ayant accouché à 124 femmes sans grossesse ne montre pas d'effet délétère sur la progression de la maladie (74). Des décompensations brutales de la maladie et les décès sont en fait surtout observés chez les patientes symptomatiques ou avec un déficit immunitaire déjà sévère en début de grossesse. La pneumopathie à *pneumocystis carinii* est l'infection opportuniste la plus courante chez la femme enceinte. Elle peut entraîner le décès (14). Avec l'avènement des polythérapies anti-rétrovirales, ces complications ont pratiquement disparu.

C. La transmission materno-fœtale

Quatre types de facteurs influent sur le risque de TMF : facteurs maternels, fœtaux, obstétricaux, médicamenteux.

1. Facteurs maternels

Comme précédemment signalé, le risque de TMF est d'autant plus élevé que le stade clinique est avancé, que le défi-

cit immunitaire est important, qu'il s'agit d'un VIH-1, et/ou d'une souche virale poly-mutée plus agressive avec notion d'échec médicamenteux.

Le risque n'est pas influencé par le mode de contamination de la mère, sa parité ou son origine ethnique (18, 40, 47). Le rôle de la co-infection par le virus de l'hépatite C est discuté (41).

2. Facteurs fœtaux

Les paramètres fœtaux et certains marqueurs génétiques ont été étudiés. Les résultats sur l'haplotype HLA n'ont pas donné d'éléments concluants. L'analyse du génotype du récepteur de la chémokine CCR5 a été réalisée (56) au sein de l'enquête périnatale française.

Les enfants présentant une délétion hétérozygote delta 32 pour le CCR5 ne sont pas protégés contre l'infection par TMF. La délétion homozygote est trop exceptionnelle pour être étudiée. En revanche, ces enfants présentent une évolution plus lente de la maladie comparés aux enfants présentant le type sauvage non délété de CCR5 (56). La délétion présente dans le récepteur CCR2 n'a pas le même effet protecteur.

3. Facteurs obstétricaux

Le risque de TMF est augmenté en cas de rupture prolongée de la poche des eaux, de chorio-amnionite, de fièvre pendant le travail, d'infection cervico-vaginale, et/ou d'accouchement prématuré (47). Le mécanisme précis de la TMF n'est pas complètement élucidé. La TMF survient dans 70 à 80 % des cas dans les derniers jours de la grossesse, pendant le travail ou lors de l'accouchement. Des arguments plaident pour une transmission in utero en fin de grossesse ou en per-partum (73), ceci explique l'importance du traitement antirétroviral administré pendant le 3^e trimestre, l'accouchement et chez le nouveau-né où, chez ce dernier, il équivaut à une prophylaxie de type post-exposition. L'allaitement maternel augmente le risque de 5 à 15 %, surcontamination essentiellement observée en Afrique.

L'effet protecteur d'une césarienne programmée à membranes intactes avant tout début de travail est maintenant confirmé par les études de cohortes (3, 4, 46). Dans l'enquête multicentrique française, associée à une prophylaxie par AZT en monothérapie, le taux de transmission est de 0,8 % après césarienne programmée, alors qu'il est de 11,4 % après césarienne non programmée et de 6,4 % après accouchement par voie basse.

On ignore actuellement l'intérêt d'une césarienne chez une femme avec une multithérapie et des paramètres immunovirologiques optimaux.

4. Facteurs médicamenteux

En France, le taux de transmission, en l'absence de traitement antirétroviral chez la mère ou l'enfant, est proche de 20 % (11). Une étude coopérative franco-américaine (ACTG076) a montré que l'administration d'AZT pendant la grossesse (après le 1^{er} trimestre), lors du travail et chez le nouveau-né durant les six premières semaines de vie réduisait de 2/3 le taux de transmission de l'infection (21). C'est pourquoi, l'Agence française du médicament a recommandé dès avril 1994 la prescription d'AZT pendant la grossesse et chez le nouveau-né selon ce protocole (28). Depuis cette date, la majorité des grossesses survenant chez des femmes séropositives aux États-Unis et en Europe, conduit à la mise en route d'un traitement prophylactique de la transmission virale par AZT avec le même bénéfice (22, 26, 28, 29, 52).

4.1. Antirétroviraux et grossesse

La grossesse s'accompagne de modifications physiologiques de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'élimination de nombreuses drogues du fait des variations de nombreux paramètres de pharmacocinétique. Ainsi, le temps de transit gastro-intestinal est allongé, la composition en eau et en graisses de l'organisme est modifiée, les débits sanguins cardiaque, rénal et hépatique sont augmentés. La concentration des protéines plasmatiques baisse, la réabsorption rénale du sodium s'élève et des modifications du métabolisme enzymatique hépatique apparaissent. De plus, le transport placentaire actif et son métabolisme propre interfèrent sur la pharmacocinétique de nombreux médicaments. Enfin la biotransformation et l'élimination fœtale participent à des modifications pharmacologiques profondes de certaines molécules. La majorité des facteurs agissant sur le métabolisme médicamenteux sont modifiés, nécessitant des études pharmacologiques spécifiques pendant la grossesse. Dans le cas de l'infection VIH, la prophylaxie de la transmission materno-fœtale a deux cibles potentielles. La première est la réduction de la charge virale maternelle afin d'en limiter la contagiosité. Le passage transplacentaire de médicaments antirétroviraux visant à protéger directement le fœtus constitue la seconde cible. Les traitements

RÉDUCTION DE LA TRNSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

utilisés pendant la grossesse viseront l'un et/ou l'autre de ces buts en fonction de leurs capacités à franchir le placenta.

Les molécules actuellement utilisées ou en investigation clinique sont des inhibiteurs de la réverse transcriptase (IRT) ou de la protéase (IP ou antiprotéase). Les IRT se répartissent en analogues nucléosidiques (AZT, DDI, DDC, 3TC, D4T, abacavir, adéfovir) ou non nucléosidiques (névirapine, délavirdine, loviride, efavirenz) (Tableau I). Ils agissent en inhibant la réverse transcriptase, enzyme responsable de la rétrotranscription de l'ARN viral en ADN proviral et de ce fait, avant intégration du génome viral dans la cellule hôte. Les IP (ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir) inhibent la constitution de particules virales à partir du génome intégré dans la cellule hôte. La majorité des molécules utilisées en clinique ont fait l'objet, chez l'animal, d'évaluation de tolérance durant la gestation (Tableau II). Les IRT ont ainsi été administrés par voie orale ou injectable à des rattes, lapines, babouins ou macaques femelles gestantes (5, 31, 33, 36, 38, 62, 63, 64, 68, 69, 70, 75, 81). Plus récemment, certains analogues non

Tableau I

Abréviations utilisées, DCI, nom commerciaux, laboratoires

Abréviation	DCI	Nom commercial ¹	Laboratoire
AZT	azidothymidine	Rétrovir®	GW
DDI	didanosine	Videx®	BMS
DDC	zalcitabine	Hivid®	Roche
D4T	stavudine	Zérit®	BMS
3TC	lamivudine	Epivir®	GW
1592U89	abacavir	Ziagen®	GW
ADF	adéfovir	Prévéon®	GS
IND	indinavir	Crixivan®	MSD
RITO	ritonavir	Norvir®	Abbott
SAQ	saquinavir	Invirase®	Roche
NELF	nelfinavir	Viracept®	Roche
141GW94	amprenavir	Agénérase®	GW
NVP	névirapine	Viramune®	BI
DELAV	délavirdine	Rescriptor®	PU
LOVIR	loviride	ND	Searle
EFAV	efavirenz	Sustiva®	DP

GW : Glaxo-Wellcome, BMS : Bristol Myers Squibb, GS : Gilead Science, MSD : Merck Sharp and Dohme, BI : Boehringer-Ingelheim, PU : Pharmacia-Upjohn, DP : Du Pont-Pharma, ND : non défini. (1) : en France, novembre 1998

Tableau II
Antirétroviraux et grossesse. Données pharmacologiques

MOLÉCULES ¹	MODÈLE	CONCLUSIONS	ADJONCTION AZT	AUTEURS
AZT	Ratte	transfert par diffusion passive	NA	Huang 1996 (37)
AZT	Babouins	augmentation de la CIT et du Vd durant la grossesse	NA	Garland 1996 (33)
AZT	humain ex vivo	AZT traverse le placenta	NA	Boal 1997 (13)
AZT	humain ex vivo	Équilibre en 60 à 90 min CIT : 23,3 ± 10ml/min/kg T1/2 : 1,3 ± 0,2 h	NA	O'Sullivan 1993 (66)
AZT	human in vivo	[AZT] chez le fœtus ≥ [AZT] maternelle	NA	Gillet 1989 (34)
AZT + D4T	Macaque		pas d'influence de l'AZT sur transfert passif de D4T	Odinecs 1996 (63)
DDI	Macaque	transfert passif, constant	NE	Pereira 1994 (69)
DDI	Macaque		pas de modification PKC	Pereira 1994 (70)
DDI	humain ex vivo	métabolisme DDI par placenta (51 % ± 21)	NE	Dancis 1993 (24)
DDI	humain in vivo	exposition foetale 14-19 %	NE	Pons 1991 (71)
D4T + DDI	Macaque	pas d'influence de la grossesse sur PKC	NE	Odinecs 1996 (64)
DDC	Macaque	transfert passif exposition foetale = 60 % du taux maternel	pas de modification PKC	Tuntland 1996 (81)
3TC	humain ex vivo	3TC diffusion simple	pas de modification PKC	Bloom 1997 (12)

NA : non applicable, NE : non évalué, PKC : pharmacocinétique, CIT : clearance totale, T1/2 : demi-vie, [X] : concentration du produit X, AUC : aire sous la courbe, (1) ACTG250, 8 enfants, 200 mg chez la mère durant le travail, 2 mg/kg chez le nouveau-né per os

(1) Voir : Tableau I abréviations utilisées pour les molécules antirétrovirales

RÉDUCTION DE LA TRNSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

Tableau II (suite)
Antirétroviraux et grossesse. Données pharmacologiques

MOLÉCULES ¹	MODÈLE	CONCLUSIONS	ADJONCTION AZT	RÉFÉRENCE
D4T	Macaque	exposition fœtale 77 à 81 % du taux maternel	NE	Odinexs 1996 (62)
D4T 1592	humain ex vivo	diffusion simple Aucune donnée à ce jour	NE	Bawdon 1994 (9) Glaxo-Wellcome investigator file (CNAAB3007)
IND		Molécules inhibiteurs de protéases		
IND	ratte	traverse la barrière, AUC # 20 % de la [] maternelle		monographie Merck
SAQ	lapine	traverse la barrière, AUC # 2 % de la [] maternelle		monographie Merck
RITO	ratte, lapine	très faible passage placentaire		monographie Roche
141W94	ratte, lapine	passage transplacentaire Aucune donnée à ce jour		monographie Abbott
		Inhibiteurs non nucléosidiques		
NVP	humain in vivo (1)	[] maternel moyenne à la délivrance : 1 240 ng/ml [] né moyenne à la naissance : 1 192 ng/ml		ACTG250 (55)
DELA V		Aucune donnée à ce jour		
EFAV		Aucune donnée à ce jour		
LOVIR		Aucune donnée à ce jour		

NA : non évalué, NE : non évalué, PKC : pharmacocinétique, CIT : clearance totale, T1/2 : demi-vie, [X] : concentration du produit X,
AUC : aire sous la courbe, (1) ACTG250, 8 enfants, 200 mg chez la mère durant le travail, 2 mg/kg chez le nouveau-né per os
(1) Voir : Tableau I abréviations utilisées pour les molécules antirétrovirales

nucléosidiques (INNRT) et des IP ont été étudiés sur ces mêmes modèles (26, 67).

4.1.1. Données pharmacologiques

La clairance de l'AZT chez la femme enceinte est de 23,3 (10 ml/mn/kg, sa demi-vie plasmatique de l'ordre de 1,3 heure). Son volume apparent de distribution est de 1,4 litre par kg. Ces données sont proches de celles rapportées chez l'adulte en dehors de la grossesse. L'AZT passe la barrière placentaire et subit une concentration dans le liquide amniotique du fait de l'excrétion urinaire par l'enfant (34). Des études *ex vivo* pratiquées sur cotylédon placentaire perfusé ont confirmé le passage placentaire passif et ont permis d'en préciser les modalités pharmacocinétiques (13, 42, 82). La biodisponibilité de la molécule est de 60 % environ. L'équilibre plasmatique entre les concentrations maternelles et fœtales est atteint en 60 à 90 minutes.

La DDI, la DDC, la D4T et la 3TC traversent le placenta par diffusion simple et constante dans toutes les espèces animales testées (62, 63, 70, 75, 81). La DDI et la DDC subissent un métabolisme placentaire conduisant à des expositions fœtales de l'ordre de 15 à 50 % de la concentration maternelle pour la DDI, 60 % pour la DDC. L'adjonction d'AZT ne semble pas modifier la pharmacocinétique de la DDI, DDC ou du 3TC chez l'animal gestant. La pharmacocinétique de certains de ces analogues nucléosidiques a été évaluée *ex vivo* sur cotylédon placentaire humain perfusé (10, 13, 24, 42). Les résultats de ces études confirment les données obtenues chez l'animal.

Les travaux concernant les analogues non nucléosidiques et notamment la névirapine sont plus avancés. L'essai ACTG250 a permis de montrer que cette molécule passait la barrière placentaire humaine par diffusion passive et que la concentration moyenne au sang du cordon était proche de celle de la mère (55).

Les études concernant les IP sont plus rares. Chez l'animal (ratte, lapine gestantes), on admet que le ritonavir passe la barrière placentaire, le saquinavir très faiblement et l'indinavir de façon variable selon les espèces (20 % chez la ratte, 2 % chez la lapine). Ces résultats ne seront directement applicables à l'espèce humaine qu'après avoir été validés *ex vivo* sur cotylédon placentaire perfusé. Ces travaux sont en cours (8). Le problème majeur concernant ces molécules réside dans leur métabolisme hépatique source potentielle de graves conséquences chez le nouveau-né (25). Il reste aussi à définir si leur passage placentaire est réellement nécessaire à la prophylaxie ou si l'on doit se

contenter de les utiliser en association pour réduire la charge virale maternelle en négligeant le passage placentaire.

4.1.2. Données de fœtotoxicité, tératogénèse et mutagenèse

Des données sont disponibles chez l'animal pour la plupart des molécules actuellement sur le marché (Tableau III). L'AZT est de loin la molécule la plus utilisée, la plus étudiée et pour laquelle nous bénéficions de la plus grande expérience (23). L'AZT n'est pas tératogène chez la lapine ou la ratte gestante à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour administrées par voie orale (soit environ 50 fois la dose utilisée en thérapeutique humaine). Une anémie est observée chez le lapin nouveau-né dont la mère est traitée par AZT (500 mg/kg/jour) durant la gestation. Chez la ratte, à des doses excédant 3 g/kg/jour administrées durant la seconde semaine de gestation, des syndromes malformatifs (12 %) et des anomalies squelettiques ont été décrites chez les nouveau-nés. Des néoplasies vaginales liées au contact de l'urine riche en métabolites de l'AZT, ont été décrites chez la souris traitée en moyenne 22 mois à forte dose et en dehors de la gestation. Malgré ces résultats inquiétants chez l'animal, dans l'espèce humaine, plusieurs études comportant de 43 à plus de 180 grossesses menées sous AZT n'ont pas signalé de fréquence accrue de morts fœtales in utero, ni de dysmorphies néonatales. Dans les publications de Kumar et al. et de Sperling et al, respectivement 65/104 et 12/43 mères avaient reçu de l'AZT durant le premier trimestre de gestation (39, 78) .

Testés chez la souris, la ratte, la lapine ou le macaque en gestation, la DDI, la 3TC, l'indinavir, le ritonavir et le saquinavir se sont révélés dépourvus de toxicité embryonnaire ou fœtale. La DDC à des doses de plus de 400 mg/kg/j chez la souris (plus de 15000 fois la dose thérapeutique humaine) ou plus de 2000 mg/kg/j chez la ratte a été rendue responsable d'une fréquence accrue de fœtus malformés. La D4T est responsable chez la ratte gestante d'un accroissement du nombre de morts néonatales et d'anomalies squelettiques chez le nouveau-né à des doses de plus de 200 fois la dose thérapeutique humaine.

Les laboratoires Du Pont-Pharma ont publié une mise en garde concernant l'utilisation de l'efavirenz chez la femme enceinte. Trois des 13 petits nés de guenons exposées à des doses conventionnelles de la molécule présentaient à la naissance des malformations majeures (anencéphalie, micro et anophtalmie, fente palatine). Les tests de tératogénicité animale rapportent la survenue de cardiopathies dans la descendance de rattes exposées

Tableau III
Antirétroviraux et grossesse. Fœtotoxicité et tératogénèse

MOLÉCULES ¹	MODÈLE	FŒTOTOXICITÉ	TÉRATOGENÈSE	AUTEURS
AZT	Macaque	absence de toxicité		monographie GW
DDI	Ratte, lapine	absente	absente	monographie BMS
DDC	souris	dose > 400 mg/kg/j	dose > 1 000 mg/kg/j	monographie Roche
DDC	ratte	dose > 2 000 mg/kg/j	absente	monographie Roche
3TC	ratte	absente	absente	monographie GW
3TC	lapine (1)	absente	absente	monographie GW
D4T	ratte (2, 3)	absente	absente	monographie BMS
D4T	lapine	absente	absente	monographie BMS
IND	ratte (4)	absente	absente	monographie Merck
SAQ	ratte, lapine	absente	absente	monographie Roche
RIT0	ratte, lapine (5)	absente	?	monographie Abbott
NELF	ratte	absente	absente	monographie Roche
DELAV	ratte, lapine	tératogène chez le rat (6)		monographie P & U
EFAV	guenon	toxicté à dose conventionnelle (7)		laboratoire Dupont Pharma

(1) : surcroît de perte ovulaire pré-implantatoire à la dose de 40 mg/kg/j et au-delà
 (2) : surcroît de perte ovulaire pré-implantatoire à la dose de 600 mg/kg/j et au-delà, (3) : accroissement du nombre de morts néo-natales précoces et d'anomalies squelettiques pour des doses > 1 000 mg/kg/j (216 à 499 fois la dose d'exposition humaine), (4) : étude non réalisable chez la lapine compte tenu du faible % de passage transplacentaire (#2%), (5): retard de croissance, retard d'ossification à des doses supérieures de 30 % à la dose toxique maternelle, (6) : cardiopathies à des doses > = 200 mg/kg/j (7) : 3 sur 13 petits nés de guenons exposés présentant des malformations sévères (anencéphalie, anophtalmie, microphthalmie, fente palatine)

(1) Voir : Tableau I abréviations utilisées pour les molécules antirétrovirales

à la délavirdine à la dose de 200 (et peut-être 50) mg/kg/jour. Les doses administrées dans ces essais étant proches de celles utilisées en clinique humaine, la plus grande prudence en cas de l'utilisation de cette molécule chez la femme enceinte est recommandée.

La plupart des monographies-produit fournies par les laboratoires rapportent les données d'analyse du pouvoir mutagène ou génotoxique de leur molécule. Celui-ci est le plus souvent testé *in vitro* sur cellules bactériennes (test d'Ames), de mammifères, et inconstamment sur lymphocytes humains. La DDI, DDC, D4T, 3TC, névirapine, délavirdine, le ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir et l'abacavir ne sont pas mutagènes pour les tests effectués sur cellules bactériennes. La mutagenèse sur lymphocytes humains a été testée et s'est avérée négative pour la DDC, le ritonavir, le nelfinavir et l'amprénavir. Par contre, la D4T est clairement mutagène sur lymphocytes humains.

4.2. Antirétroviraux en période néonatale

4.2.1. Données de pharmacocinétique

La pharmacocinétique de quelques molécules a été étudiée chez l'animal nouveau-né puis chez l'humain (5, 17, 19, 37, 38, 54, 55, 59, 64, 67, 69, 75). Chez le macaque nouveau-né, la clairance d'élimination de l'AZT est réduite. Ces données concordent avec les premiers résultats obtenus dans l'espèce humaine (ACTG 082 portant sur 5 enfants) montrant à la naissance une demi-vie du produit de l'ordre de 13 heures. Boucher et coll. rapportent chez des enfants de moins de 2 semaines de vie une clairance plus faible et une demi-vie allongée. Ces paramètres au-delà de la 2^e semaine de vie atteignent des valeurs proches de celles rapportées chez l'adulte (17). La névirapine est la seconde molécule la plus étudiée en période néonatale. Administrée à la posologie de 2 mg/kg dans la première semaine de vie, la C_{max} est de 1355 ng/ml, sa demi-vie de 36,8 heures (légèrement plus longue que chez l'adulte) (ACTG 250). Cette très longue demi-vie et une bonne tolérance constituent dans les conditions particulières de la prophylaxie anti-infectieuse des atouts majeurs (54, 55, 67). Pour la lamivudine, l'administration d'une posologie unitaire de 2 mg/kg/12 heures chez le nouveau-né, équivaut sur le plan pharmacocinétique à la posologie de 150 mg/12 heures préconisée chez l'adulte (59). La clairance systémique et la biodisponibilité de cette molécule varient en effet avec l'âge post-natal pour atteindre les valeurs rapportées chez l'adulte vers

l'âge de 12 ans. Les données concernant la DDI, DDC, D4T et IP sont encore très parcellaires (64).

4.2.2. Données de tolérance

La tolérance à court terme de l'exposition fœtale à l'AZT est maintenant parfaitement documentée (21, 22, 32, 58, 80, 83). Comme de nombreuses équipes, nous avons rapporté la quasi constance d'une anémie macrocytaire chez le nouveau-né exposé in utero (20, 21, 65). Cette anémie est par ailleurs constamment réversible et ne justifie qu'exceptionnellement un support transfusionnel. Bien que d'étiopathogénie plus obscure, nous avons également constaté chez le nouveau-né exposé in utero, une élévation significative des transaminases aspartiques par rapport à une population témoin. Nous avons attribué cette élévation à une toxicité musculaire infra-clinique et recommandons une surveillance accrue (58, 76, 86). Les premiers résultats de l'enquête française ANRS075 associant en prophylaxie AZT et 3TC montrent une toxicité hématologique (anémie et neutropénie) identique à celle observée lors de monothérapie par AZT.

4.3. Toxicité cellulaire des analogues nucléosidiques

Les conséquences de l'administration d'analogues nucléosidiques sur le fonctionnement cellulaire sont maintenant mieux connues. La plupart des publications rapportent les résultats d'investigations menées in vitro ou chez l'animal et doivent être interprétées avec circonspection. Cependant au vu de ces résultats, l'administration d'analogues nucléosidiques à un organisme en croissance, fœtus, nouveau-né ou jeune nourrisson doit être mûrement réfléchi.

4.3.1. L'AZT est myo-toxique et cette constatation est ancienne (72).

Il a été démontré que cet effet indésirable était lié à sa toxicité mitochondriale (57). L'AZT inhibe l'ADN polymérase γ , enzyme présente exclusivement dans la matrice mitochondriale (57). Une véritable cytopathie mitochondriale induite explique certaines toxicités de la molécule rapportées chez l'adulte (myopathie, cardiomyopathie, neuropathie, acidose lactique, pseudosyndrome de Reye, défaillance hépatique etc.) (41).

4.3.2. L'AZT est mutagène

L'AZT est mutagène chez l'animal. Comme précédemment signalé, le dossier d'autorisation de mise sur le marché fait état de la survenue chez la souris de carcinomes vaginaux squameux. Olivero et al. ont montré qu'il existait une corrélation entre taux d'AZT, prolifération des cellules de la couche basale de l'épithélium vaginal et incorporation d'AZT dans le DNA de ces cellules (61). Ils ont également récemment rapporté une incidence accrue de tumeurs (poumon, foie, organes génitaux féminins) dans la descendance de souris et de singes exposés in utero à l'AZT et suivis un an (60). Ceci tient au fait que l'AZT (et les autres IRT) est un analogue nucléosidique dont l'incorporation dans le génome viral mais également celui de l'hôte est prévisible. Cette incorporation est démontrée sur lignées cellulaires animales (84) et lymphoïdes humaines (lignées T et B) (6, 79) ou promyélocytaires (30). Signalons enfin que le dossier de sécurité pré-clinique rapporte une fréquence de cassure chromosomique plus élevée dans les lymphocytes de 11 patients atteints de SIDA recevant de l'AZT.

4.3.3. L'AZT inhibe les télomérases

L'AZT inhibe les télomérases. Dans toutes les cellules eucaryotes, chaque division cellulaire s'accompagne d'un raccourcissement chromosomique à partir de la région télomérique concourant au vieillissement cellulaire physiologique. Après un certain nombre de divisions cellulaires, lorsqu'un seuil critique est atteint, la cellule meurt. La plupart des tissus fœtaux ainsi que certains progéniteurs sont dotés de capacités d'autorenouvellement. C'est le cas pour le compartiment hématopoïétique. À chaque division cellulaire, après réduction télomérique, une télomérase resynthétise de l'ADN restaurant la « longueur » normale des télomères. Cette télomérase est une ribonucléoprotéine à activité reverse transcriptase (49). Elle constitue théoriquement une cible pour les inhibiteurs nucléosidiques ou non de notre pharmacopée. Cette inhibition des télomérases est démontrée sur fibroblastes embryonnaires de souris (84) et sur lignées lymphoïdes humaines immortalisées (79).

On peut également envisager, à l'inverse, que la reverse transcriptase du VIH puisse mimer le fonctionnement de la télomérase dans des lignées cellulaires où son activité est physiologiquement réprimée, avec pour conséquence la prolifération incontrôlée de ces lignées.

Ces découvertes récentes ont été publiées après la mise à disposition de l'AZT en prophylaxie de la transmission materno-fœtale dans l'espèce humaine. Elles portent essentiellement sur l'AZT, le plus vieux et le plus utilisé de nos outils anti-rétroviraux mais sont vraisemblablement applicables à la majorité des inhibiteurs nucléosidiques.

4.4. Études en cours

De nombreuses études cliniques sont en cours dans le monde (tableau IV). Il est clair que les enjeux varient selon les continents et le niveau socio-économique des pays impliqués avec toutefois pour but commun de réduire le taux de transmission verticale de l'infection. L'adhésion à ces études est capitale afin de faire progresser nos connaissances sur la physiopathogénie de la transmission.

Des travaux, menés en Afrique et Asie du Sud-Est évaluent l'impact de l'utilisation de l'AZT sur des durées variables et à divers stades supposés de la transmission materno-fœtale (pré-partum, per-partum, post-partum) afin d'en évaluer la part respective dans la prophylaxie. Certains d'entre eux tiennent compte de l'allaitement maternel, autre source de contamination reconnue de l'enfant. Un essai randomisé, mené en Thaïlande, comparait l'administration d'AZT par voie orale à la femme enceinte à partir de la 36^e SA (300 mg toutes les 12 heures puis toutes les 3 heures dès le début du travail) à un placebo. Une réduction de 51 % du taux de transmission de l'infection a été constatée après analyse des 391 premières naissances (9,2 versus 18,6 %) (1). Des traitements similaires permettent une réduction d'un tiers de la transmission en présence d'allaitement maternel dans des essais menés en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso.

Aux États-Unis, l'essai ACTG185 testait en outre l'efficacité de l'adjonction d'Ig IV polyvalentes versus Ig IV spécifiques, toutes les femmes recevant par ailleurs de l'AZT. Le taux de transmission dans le bras contrôle de 4,8 % a conduit à stopper prématurément l'enquête compte tenu du nombre trop important d'inclusions nécessaires pour démontrer une différence statistiquement significative. Il a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'AZT administré selon les mêmes modalités que dans l'ACTG 076 mais à des femmes plus profondément immunodéprimées ($CD_4 < 200/ml$) et dont la charge virale est élevée (11, 46).

L'essai ACTG 316 étudie l'efficacité et la tolérance de la névirapine administrée à la mère pendant le travail (200 mg per os)

puis chez le nouveau-né (2 mg/kg à la 48^e heure de vie). L'essai ACTG 250 a déterminé la pharmacocinétique particulière de la molécule chez le nouveau-né, et la possibilité d'une administration unique couvrant toute la première semaine de vie. Les résultats de l'essai HIVNET 012 mené en Afrique (Ouganda) viennent d'être rendus publics. Cet essai de phase II, randomisé, comparait l'administration de névirapine ou d'AZT (protocole court) en prophylaxie de la TMF. Les taux de TMF observés sont de 25,1 % dans le groupe AZT versus 13,1 % dans le groupe névirapine ($p = 0,0006$).

Le faible coût de ce type de traitement (environ 2 \$ US) permettra d'introduire ce type de prophylaxie dans les pays en voie de développement et/ou à faible revenu économique.

Plus récemment, un essai de phase I (ACTG249) a été mis en place. Il vise à évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de l'administration de didanosine IV puis orale chez la femme enceinte. Les résultats de cette enquête ne sont pas encore publiés.

En France, l'essai ANRS 075, multicentrique non randomisé a testé l'association AZT et lamivudine chez la femme enceinte et son nouveau-né. L'AZT était prescrit selon un schéma identique aux recommandations de l'AFM (500 mg/j à partir de la 14^e semaine, en perfusion durant le travail, 8 mg/kg⁻¹J⁻¹ chez le nouveau-né durant 6 semaines). La lamivudine était administrée à partir de 32 SA (300 mg/j), puis chez le nouveau-né (4 mg/kg⁻¹J⁻¹) également 6 semaines. 440 femmes ont été incluses. Aucune donnée n'est encore publiée, mais les coordonnateurs de l'étude ont récemment rapporté la survenue d'encéphalopathie démyélinisante mortelle chez deux nourrissons exposés (S. Blanche, conférence de Chicago, 1999). Bien que l'imputabilité de l'association antivirale prophylactique ne puisse être retenue avec certitude, la prudence est recommandée. En Afrique du Sud, une enquête randomisée comparant l'efficacité de l'association AZT + 3TC versus 3TC seule chez la femme enceinte et son nouveau-né montre une tolérance excellente dans les 2 groupes (59).

Quatre autres essais ACTG ont débuté fin 1997, portant sur de petits groupes de couples mère-enfant (#10) afin d'étudier la pharmacocinétique et la tolérance des IP chez la femme enceinte en fin de grossesse (> 28^e SA) et chez le nouveau-né. Il s'agit des ACTG 353, 354, 358 et 386 associant respectivement Nelfinavir, Ritonavir, Indinavir et Saquinavir à l'AZT et/ou la 3TC. Les inclusions dans ces 4 essais ont été interrompues en juillet 1997 du fait de la survenue d'un nombre anormalement élevé de nais-

Tableau IV

Antirétroviraux et prophylaxie de la transmission dans le monde

ÉTUDE/LIEU	MÈRE	NOUVEAU-NÉ	REMARQUE	REMARQUE	PHASE
ACTG 250 (USA) 7 mères/8 nnés	NVP 200 mg (pdt W)	NVP 2 mg/kg à H48		« très bonne tolérance mère-nné » prise unique chez le nné couvre une semaine	I = > III (ACTG316)
Harrigan PR (Durban)	3TC 150 mg*2 vs 3TC+AZT 300 mg*2	3TC 8 mg/Kg vs 3TC+AZT		« bonne tolérance dans les 2 groupes »	I/II
ANRS 075 (INSERM)	AZT 500 mg/j (14 SA) 3TC 300 mg/j (32 SA)	AZT+3TC 6 sem 8+4 mg/Kg/j		résultats non publiés	II
ACTG 249 (USA)	DDI orale (26-36 SA) puis IV (pdt W)	DDI à J0 et J42		résultats non publiés	I
ACTG 332 (USA)	D4T vs 3TC (14-34 SA)	D4T vs 3TC 6 sem		AZT (ACTG076 autorisé)	I
Côte d'Ivoire (INSERM)	AZT (34-36 SA) vs Placebo	No		Etude en cours de mise en place	I/II = > III
Afrique du Sud (WHO)	AZT+3TC (38 SA)	AZT+3TC une semaine		Allaitement autorisé	III
HIVNet (Ouganda)	NVP per partum	NVP 1 prise à J3		pas de traitement durant la grossesse	I = > III
ACTG 321 (USA)	No	AZT+3TC+1592U89 6 semaines		Allaitement autorisé	I

ACTG : AIDS CLINICAL TRIAL GROUP, vs : versus, NVP : névirapine, DDI : didéoxyinosine, 3TC : lamivudine,
W : travail, SA : semaines d'aménorrhée (entre parenthèse date de début de traitement), sem : semaines, NE : non évalué, I = > III
= essai de phase III fait ou fera suite à un essai de phase I

RÉDUCTION DE LA TRNSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

Tableau IV (suite)

Antirétroviraux et prophylaxie de la transmission dans le monde

ÉTUDE/LIEU	MÈRE	NOUVEAU-NÉ	REMARQUE	REMARQUE	PHASE
Asie Sud-Est	AZT début 28 vs 36SA durant W	AZT 4j vs 6 sem	per os y compris	Pas d'allaitement	III facticiel 4 bras
Thaïlande (CDC)	AZT (34-36 SA) vs Placebo	No	300 mg/H6 puis 300 mg/H3 durant W	Pas d'allaitement	III
Côte d'Ivoire (CDC)	AZT (34-36 SA) vs Placebo	No	300 mg/H6 puis 300 mg/H3 durant W	Allaitement autorisé	III
Éthiopie	AZT (31-34 SA) vs Placebo	AZT mère et enfant 2 sem vs Placebo		Allaitement autorisé	III
HIVNet (Ouganda)	AZT vs NVP vs Placebo durant W	AZT 1 sem vs NVP 1 prise vs Placebo	pas de traitement durant la grossesse	Allaitement autorisé	III
Afrique (WHO)	AZT ± 3TC vs Placebo (38 SA)	AZT ± 3TC vs Placebo (1 sem)		Allaitement autorisé	III 3 sites africains
ACTG 316 (USA + France)	NVP vs Placebo (34SA) ± AZT	NVP 1 prise vs Placebo ± AZT	AZT (ACTG076 autorisé)	Pas d'allaitement	III
ACTG 353	Nelfinavir ± AZT-3TC	Pharmacocinétique	Après 28 ^e SA	#10 inclusions prévues	I/II
ACTG 354	Ritonavir ± AZT-3TC	Pharmacocinétique	Après 28 ^e SA	#10 inclusions prévues	I/II
ACTG 358	Indinavir ± AZT-3TC	Pharmacocinétique	Après 28 ^e SA	#10 inclusions prévues	I/II
ACTG 386	Saquinavir± AZT-3TC	Pharmacocinétique	Après 28 ^e SA	#10 inclusions prévues	I/II

ACTG : AIDS CLINICAL TRIAL GROUP, vs : versus, NVP : névirapine, DDI : didéoxyinosine, 3TC : lamivudine,
W : travail, SA : semaines d'aménorrhée (entre parenthèses date de début de traitement), sem : semaines, NE : non évalué, I = > III
= essai de phase III fait ou fera suite à un essai de phase

sances prématurées et d'incidents durant les grossesses (toxicité hématologique, hépatique, rénale, diabète insulino-prive, HTA) des patientes de la cohorte suisse traitées par antiprotéase (43), puis repris début 1999.

Synthèse

L'analyse des données virologiques de l'ACTG076 nous a appris que la baisse de la charge virale durant la grossesse d'une mère infectée recevant de l'AZT ne suffisait pas à expliquer la réduction du taux de transmission (22, 27). Il est possible que « l'imprégnation » des tissus fœtaux par l'AZT, procure à ceux-ci une protection vis-à-vis de l'agression virale (22, 83). L'utilisation d'IP (en association) ne passant que peu ou pas la barrière placentaire comme le saquinavir est concevable dans la mesure où elle autorise une forte décroissance de la charge virale maternelle sans engendrer de toxicité fœtale. Il est probablement nécessaire dans ce cas d'adjoindre une molécule dont le passage placentaire est certain afin de conserver les bénéfices de « l'imprégnation fœtale protectrice ».

De manière pragmatique, retenons qu'à ce jour :

— Seul l'AZT bénéficie en France d'une AMM chez la femme enceinte et son nouveau-né en prophylaxie de la transmission verticale du virus ;

— L'association AZT selon un mode de prescription similaire à celui utilisé dans l'étude ACTG076 associé à la césarienne avant début du travail permet une réduction significative du taux de transmission. Moins de 1 % dans l'enquête française pédiatrique, 2,5 % dans la cohorte allemande beaucoup plus petite [69]. Toutefois, la césarienne chez une femme séropositive peut être source d'une morbidité notamment infectieuse accrue ;

— Concernant la 3TC, son association à l'AZT est logique sur les plans métabolique (utilisation de 2 voies différentes) et virologique (pas de résistance croisée). La survenue de 2 cas d'encéphalopathie démyélinisante mortelle chez des nourrissons exposés dans le cadre de l'enquête ANRS 075 appelle à la prudence ;

— La névirapine est une molécule a priori dépourvue de toxicité sur l'embryon et dont la pharmacocinétique durant la grossesse et chez le nouveau-né est connue. Elle n'interfère pas avec le DNA mitochondrial. Sa longue demi-vie et son faible

coût en font un excellent candidat. L'apparition rapide de résistance utilisée en monothérapie plaide pour son utilisation en association ;

— La DDC et l'efavirenz semblent a priori à exclusion de tout protocole de prophylaxie compte tenu d'un risque d'embryo-fœtopathie dans l'espèce humaine ;

— Les données concernant les autres molécules DDI, D4T, autres IRT et les IP sont insuffisantes et doivent à ce jour contre-indiquer leur utilisation chez la femme enceinte et chez le nouveau-né en dehors d'études prospectives, sauf quand la santé de la mère le nécessite.

— Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant les conséquences à moyen et à long terme de l'exposition fœtale à ces molécules.

III. PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE

La prise en charge de ces patientes se doit d'être multidisciplinaire. Nous sommes confrontés à des patientes ayant été souvent exposées à différentes thérapeutiques anti-rétrovirales et les traitements antérieurs et en cours doivent être analysés avec précision.

A. Information

Le premier devoir du médecin est d'informer la patiente de l'état actuel des connaissances. Il est indispensable d'exposer clairement les risques d'aggravation de sa maladie et la possible contamination de son enfant si la patiente est à un stade symptomatique de la maladie et que ses paramètres immunologiques et virologiques sont défavorables. Il faut aborder également le problème de l'élevage de l'enfant en cas de disparition de ses parents (problème des orphelins).

En pratique, certaines situations sont manifestement favorables chez des femmes non traitées ayant un bon statut immunitaire et une charge virale faible. À l'inverse, il existe des situations défavorables, chez des patientes traitées présentant un déficit immunitaire et un échappement virologique. Mais que dire à une femme qui reçoit une trithérapie avec une charge

virale indétectable? Quel est le risque résiduel de transmission et quels sont les risques dus aux médicaments pour le fœtus et pour l'enfant à plus long terme? Les intérêts des deux patients, la mère et l'enfant, sont-ils compatibles ou contradictoires?

B. Prise en charge psychologique et sociale

La prise en charge doit dépasser largement les problèmes purement médicaux. Un soutien psychologique est souvent nécessaire. Dans le cas particulier des femmes toxicomanes, il faut tenter un sevrage ou une substitution en tenant compte des motivations individuelles.

L'aide des services sociaux est souvent utile : ouverture de droits sociaux, femmes marginales, situation irrégulière sur le territoire..., etc.

C. L'interruption thérapeutique de grossesse (IMG)

Devant un risque de TMF important, une situation maternelle préoccupante, l'interruption médicale de grossesse (IMG) peut être demandée par la patiente ou son médecin. Jusqu'à 13 SA, une aspiration suivie d'un curetage évacuateur complémentaire sera réalisée. Ensuite, on utilisera une méthode médicamenteuse associant RU 486 suivi 48 heures plus tard des analogues de prostaglandines pour induire un travail artificiel, le plus souvent par voie orale (Cytotec®).

Une antibiothérapie n'est en général pas nécessaire mais elle est d'indication large devant une patiente fortement immunodéprimée, une IMG qui se prolonge, des gestes invasifs nécessaires. (laminaires, curetage complémentaire, révision utérine).

D. Soins pendant la grossesse (traitements exclus)

La surveillance obstétricale est celle d'une grossesse à risque.

1. Consultations et bilan

Une consultation mensuelle en obstétrique est un minimum nécessaire. Il convient, en collaboration avec les infectiologues ou

internistes, de réaliser un bilan clinique et biologique dont la fréquence dépend de l'état de la patiente. Si l'infection est découverte en même temps que la grossesse, le bilan est celui recommandé au début de la prise en charge de l'infection par le VIH : numération-formule sanguine, plaquettes, numération-typage des sous populations lymphocytaires (CD_4 , CD_8), quantification de l'ARN-VIH plasmatique, transaminases, sérologies hépatite B et C, CMV, toxoplasmose, frottis. Ces premiers résultats permettront de fixer les indications thérapeutiques antirétrovirales pour la mère (cf. ensuite : Recommandations du rapport Delfraissy 1999).

Si l'infection est connue avant la grossesse : la surveillance est identique à celle appliquée hors grossesse et vérifie la tolérance des traitements en cours. En revanche, il ne faut pas oublier le fœtus et, si la patiente est traitée par une ou des molécules dont l'effet sur la grossesse n'est pas connu, il convient d'intensifier la surveillance échographique et de rechercher des signes de souffrance fœtale chronique. Le bilan biologique comportant lymphocytes CD_4 - CD_8 et charge virale doit être réalisé de manière plus rapprochée au dernier trimestre afin de contrôler s'il existe une indication maternelle d'institution, d'extension ou de relais du traitement antirétroviral. Chez les patientes antérieurement traitées, l'utilisation de la sensibilité du VIH aux antirétroviraux par les tests génotypiques doit être large même si ce n'est pas un examen de routine. Cela peut guider le choix des molécules les plus efficaces et les mieux tolérées en cours de grossesse.

Le recours aux hospitalisations de jour autorise un suivi permettant de faire le point sur la croissance et la vitalité fœtale et sur l'évolution de l'infection VIH. Pour certaines patientes présentant une pathologie obstétricale surajoutée ou chez celles qui ne se soumettent pas à la surveillance régulière dans le cadre de consultations prénatales, une surveillance doit être réalisée par une sage-femme à domicile. La surveillance sera bien sûr beaucoup plus rapprochée chez une patiente sidéenne compte tenu des risques d'aggravation de la maladie chez ce type de patiente.

2. Recherche des Maladies Sexuellement Transmissibles (MST)

L'examen clinique et biologique doit être orienté à la recherche de MST retrouvées avec une incidence particuli-

èrement élevée dans cette population. Les infections cervico-vaginales et vulvaires à papillomavirus (HPV) exposent à un risque plus élevé de dysplasie cervicale intra-épithéliale (16). Ces femmes doivent bénéficier d'un frottis cervico-vaginal. Les lésions acuminées nécessitent un traitement compte tenu du risque d'atteinte du nouveau-né au niveau laryngé. Les topiques actuellement disponibles (5-fluoro-uracile = Efidix®; podophyllotoxine = Condylina®) sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison de leurs effets antimitotiques. Il faut recourir à la vaporisation des lésions au laser CO₂ ou à la cryothérapie vers le 8^e mois de grossesse.

Recherche de chlamydia : un prélèvement de l'endocol devra être réalisé chez toute patiente présentant une sérologie chlamydia positive. Si la femme est porteuse du germe, afin d'éviter une éventuelle contamination du nouveau-né (conjonctivite, pneumopathie), un traitement par érythromycine doit être entrepris (1 sachet de 1 000 mg, 2 fois par jour, pendant 14 jours). Un contrôle de l'efficacité du traitement doit être réalisé 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Hépatite B : Une séro-vaccination doit être réalisée en cas de présence d'antigène HBs chez la mère. Pour certains, la vaccination néonatale est systématique.

Hépatite C : 80 % des accouchées VIH séropositives sont, à Nice, co-infectées par VHC + et nous demandons donc également systématiquement la sérologie de l'hépatite C. Une transmission verticale de l'hépatite C est possible dans 5 à 15 % des cas (7, 15).

3. Infections opportunistes

La pneumopathie à *pneumocystis carinii* (PPC) est l'infection opportuniste de loin la plus fréquente signalée chez la femme enceinte séropositive, cause dans notre série de 2 décès maternels en post-partum immédiat (14). De nombreux autres décès ont été rapportés dans la littérature. En cas de lymphopénie CD₄ importante, se pose le problème du traitement préventif de la pneumocystose. L'élément principal sur lequel se fonde la décision d'une prophylaxie primaire est un taux de lymphocytes CD₄, inférieur à 200/mm³ à deux reprises. Deux schémas thérapeutiques actuellement utilisés en routine sont la pentamidine en aérosol et le cotrimoxazole. Le traitement curatif de choix pendant la grossesse demeure le cotrimoxazole : Bactrim®. L'attitude pendant la grossesse n'a pas été définie mais le cotrimoxazole est à éviter juste avant l'accouchement. Quant à la pentamidine, sa

fiche signalétique mentionne : « aucune contre-indication absolue à ce jour », mais déconseille son utilisation durant la grossesse et l'allaitement, sauf si son utilisation paraît indispensable. En pratique, il convient d'utiliser le Bactrim® fort jusqu'à 34-35 SA pour la prophylaxie en évitant le 1^{er} trimestre. Les autres infections opportunistes ne sont que très rarement rapportées. Leur traitement doit être adapté à chaque cas en fonction de l'âge gestationnel, du bénéfice maternel et du risque foetal.

4. Toxoplasmose

Des cas de toxoplasmose congénitale chez des enfants nés de mères séropositives qui avaient une sérologie toxoplasmique déjà positive en début de grossesse ont été signalés (50). Il est probable que chez les femmes immunodéprimées, une réactivation des kystes toxoplasmiques ou une réinfection a lieu avec un parasitisme chronique ou intermittent dans le sang circulant et risque plus élevé de passage transplacentaire. Les règles hygiéno-diététiques habituellement dispensées aux femmes enceintes avec une sérologie toxoplasmique négative doivent être recommandées : s'abstenir de manger de la viande pas ou peu cuite, éviter le contact avec les chats, bien laver les crudités et les fraises. De plus, une surveillance sérologique s'impose : des titres d'anticorps IgG ascendants ou même stables, mais inhabituellement élevés doivent attirer l'attention.

5. Thrombopénies (48)

Les thrombopénies se diagnostiquent chez 4 à 5 % des femmes enceintes. Le traitement antirétroviral est efficace dans la majorité des thrombopénies dues au VIH. L'administration IV d'immunoglobulines humaines lyophilisées est nécessaire en cas de persistance d'une thrombopénie sévère. Les avantages sont la rapidité d'action, l'efficacité et l'excellente tolérance maternelle.

6. Les problèmes du diagnostic anté-natal

L'obstacle majeur à l'application du prélèvement de sang foetal au diagnostic prénatal de l'infection VIH est le risque de contaminer un foetus sain (47) et d'autre part la TMF du VIH survient en fin de grossesse. Il est possible que la transmission du virus survienne après le terme choisi pour le prélèvement.

Tous les gestes invasifs ou traumatiques sont déconseillés : amniocentèses, cordocentèses, choriocentèses. Il faut bien discuter l'opportunité de la réalisation de ces gestes par exemple pour

le dépistage de la trisomie 21. Si ces gestes sont incontournables, un traitement antirétroviral sera institué au préalable.

E. Prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Recommandations du rapport Delfraissy 1999

1. Choix du traitement (indication, nature)

Il est nécessaire de faire une évaluation du rapport bénéfices/risques pour la mère et pour l'enfant vis-à-vis des 3 points suivants : la prévention de la TMF, l'embryo/fœto-toxicité potentielle et le risque de progression de la maladie VIH chez la mère. Il ne doit pas y avoir de décision dans l'urgence. La décision doit être prise après information de la femme et du père. La question de la poursuite de la grossesse doit être abordée en expliquant les mesures prophylactiques de la TMF : AZT, césarienne programmée, suppression de l'allaitement.

Il faut expliquer la réduction importante du risque de TMF de 15 à 1 % mais qu'on ne peut jamais garantir à la mère que l'enfant ne sera pas contaminé, et que le risque de TMF est corrélé aux taux de CD₄ et à la charge virale de la mère, sans qu'il existe une valeur seuil au-dessous de laquelle le risque serait nul.

2. Traitement antirétroviral prophylactique

L'AZT est le traitement de référence (cf. tableaux V et VI). La plupart des cas de transmission survenant en fin de grossesse et autour de la naissance, la prophylaxie antirétrovirale doit débuter, dans la mesure du possible, au début du 3^e trimestre, avec une perfusion à l'accouchement et un traitement chez le nouveau-né.

3. Mesures obstétricales de prévention de la TMF

Il faut prévenir les facteurs de risques obstétricaux : infections cervico-vaginales ou MST, accouchements prématurés, rupture prématurée des membranes, chorio-amniotites bactériennes.

L'amnioscopie est contre-indiquée. De même, les gestes augmentant les échanges sanguins materno-fœtaux : version par manœuvres externes, cerclage du col, amnioscopie, amniocentèse ou autres gestes invasifs sont à proscrire.

RÉDUCTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

Tableau V
 Protocole d'administration de l'AZT pendant la grossesse

Période de traitement	Forme galénique	Posologie	Début	Fin
Grossesse	gélules à 100 mg	5 gél/jour en 5 prises espacées	Entre 14 et 34 SA	À l'accouchement (relais par perfusion)
Accouchement Voie basse	Solution injectable à 100 mg/10 ml	Dose de charge de 2 mg/kg pendant une heure, suivie d'une dose d'entretien de 1 mg/kg/heure	Dès l'entrée en travail ou au début du déclenchement	Jusqu'au clampage du cordon
Césarienne programmée	idem	Idem	4 heures avant intervention	Idem
Nouveau-né Voie orale	Solution buvable à 100 mg/10 ml	2 mg/kg toutes les 6 heures, soit 8 mg/kg/jour	Entre 8 et 12 heures de vie (au plus tard 24 heures)	6 semaines de vie révolues
ou Perfusion	Solution injectable	1,5 mg/kg toutes les 6 heures, soit 6 mg/kg/j	Idem	Jusqu'au relais par voie orale
En cas de faux travail, arrêter la perfusion, reprendre le traitement per os jusqu'à la pose d'une nouvelle perfusion				

L'indication d'une césarienne programmée doit être discutée au cas par cas en fonction de l'évaluation du rapport bénéfices/risques (cf. supra).

La césarienne en cours de travail ou à membranes rompues n'entraîne pas de protection accrue par rapport à un accouchement par voie basse. Une césarienne programmée à 38 SA peut

Tableau VI

Indications, contre-indications et suivi du traitement par AZT

Indications pour la surveillance	Contre-indications chez la mère	Suspension du traitement chez la mère	Suspension du traitement chez le nouveau-né*
<p>Avant le traitement : NFP, créatinémie, CD4, bilan hépatique</p> <p>Pendant la grossesse et 1 fois par mois : NFP, bilan hépatique</p> <p>En post-partum immédiat : NFP</p> <p>Chez le nouveau-né : à la naissance, à 1 semaine puis tous les 15 jours pendant le traitement : NFS, bilan hépatique avec bilirubinémie</p>	<p>Hémoglobine < 80 g/l Neutrophiles < 1 000/mm³ ALAT > 2,5 x normale Créatinine > 130 µmol/l</p>	<p>Hémoglobine < 7 g/l Neutrophiles < 750/mm³</p>	<p>Hémoglobine < 80 g/l Neutrophiles < 750/mm³ Plaquettes < 50 000 ALAT > 5 x normale Bilirubine augmentée nécessitant un traitement (sauf la photothérapie)</p> <p>* Suspendre le traitement jusqu'au retour des valeurs définitivement en cas de récurrence</p>

être systématiquement envisagée dans la prévention TMF. La césarienne en cas de multithérapie antirétrovirale a probablement un bénéfice théorique, mais non encore documenté. Quel que soit le mode d'accouchement, il faut instituer un traitement anti-rétroviral avec une perfusion d'AZT pendant le travail puis un traitement chez l'enfant. L'allaitement artificiel est systématique.

4. Traitements antirétroviraux

Quatre différentes situations sont possibles :

- Prévention de la TMF chez une femme ne nécessitant pas un traitement pour elle-même ;
- Prévention de la TMF quand il existe une indication maternelle de traitement antirétroviral en début de grossesse ;
- Grossesse chez une patiente déjà traitée ;
- Projet de grossesse chez une femme déjà traitée.

4.1. Prévention de la TMF chez une femme ne nécessitant pas un traitement pour elle-même. ($CD_4 > 500$, $CV < 30\,000$ copies/ml)

Le traitement antirétroviral ne s'impose pas immédiatement pour la mère. La prévention de la TMF doit être faite par AZT (cf. tableaux V et VI). En l'absence de risque d'accouchement prématuré, le traitement maternel est débuté au début du 3^e trimestre car il diminue le risque de sélection de variants résistants et limite la durée d'exposition fœtale. Le traitement par AZT doit être associé à une césarienne programmée. Si cette dernière n'est pas réalisable, on conseille une bithérapie associant AZT et 3TC, ou AZT et névirapine à l'accouchement et chez le nouveau-né. L'information de la femme, ou mieux du couple, est capitale et systématique. Dans les autres cas, la participation à l'essai ACTG 316 est souhaitable (névirapine contre placebo). Après l'accouchement, l'AZT est arrêté avec poursuite d'une surveillance biologique.

4.2. Prévention de la TMF quand il existe une indication maternelle de traitement antirétroviral en début de grossesse

Il s'agit de la découverte de l'infection par le VIH à l'occasion du dépistage systématiquement proposé lors d'une consultation prénatale précoce, ou apparition d'une indication au traitement antirétroviral chez une mère déjà connue comme infectée par le VIH.

Si l'indication maternelle peut être différée, c'est-à-dire déficit immunitaire peu sévère (350 à 500 CD_4), et charge virale peu élevée ($10\,000$ à $30\,000$ copies/ml), à la condition qu'ils restent stables sous surveillance immuno-virologique rapprochée], la prévention de la TMF est débutée au 3^e trimestre par monothérapie par AZT selon le schéma habituel (tableaux V et VI), le traitement de la femme adapté après l'accouchement

Si le déficit immunitaire est sévère ($CD_4 < 350$) ou la charge virale $> 30\,000$ copies/ml, l'indication de traitement antirétroviral

pour la femme est certaine. Le traitement doit être débuté de manière optimale pour la mère en incluant de l'AZT (tableaux V et VI).

Le bénéfice de la césarienne programmée est non documenté : particulièrement quand la charge virale est indétectable mais elle doit être systématiquement envisagée lorsque les résultats virologiques ne sont pas satisfaisants (charge virale détectable). Là encore, l'information des parents des risques thérapeutiques est capitale.

4.3. Traitement reçu préalablement à la grossesse inefficace

Il faut avant tout vérifier l'observance. Si l'observance est bonne, il y a nécessité de modifications thérapeutiques, si possible avec une association incluant de l'AZT (sauf si antécédents d'intolérance, ou de résistance). S'il s'agissait d'une bithérapie, il faut différer l'introduction de l'antiprotéase au dernier trimestre. Là encore, le bénéfice de la césarienne est théorique mais non documenté.

4.4. Conduite à tenir chez une femme déjà traitée souhaitant débiter une grossesse

Il faut tout faire pour obtenir une CV la plus basse possible en excluant la ddC et l'efavirenz. Il faut privilégier l'AZT (sauf si intolérance, résistance pressentie sur histoire thérapeutique ou documentée, traitement par D4T) en cas de CV indétectable. Certains auteurs proposent, en l'absence de déficit immunitaire sévère, l'arrêt transitoire péri-conception, et la reprise au 2^e trimestre. Les bénéfices/risques de telle stratégie ne sont pas évalués.

5. Qualité des prescriptions

L'amélioration des connaissances sera le fruit d'études multicentriques et des déclarations des effets indésirables. Une prise en charge collaborative est souhaitable (infectiologues, obstétriciens, pédiatres, virologues). L'inclusion des patientes dans des protocoles nationaux et internationaux est souhaitable.

6. Information des femmes

Une information claire, compréhensible et actualisée doit être prodiguée aux femmes ayant eu un enfant exposé aux antirétroviraux, aux femmes enceintes, aux femmes ayant un projet de grossesse, aux pères. Cette information n'est pas toujours facile à délivrer et une prise en charge collaborative est là encore souhaitable.

F. L'accouchement

La césarienne est proposée à 38 SA en expliquant avantages et inconvénients. Si la patiente préfère accoucher par voie basse, il faut réaliser une application vaginale systématique d'un topique antiseptique : chlorure de benzalkonium, ou Bétadine® gynécologique afin de diminuer la quantité de virus dans les voies naturelles.

Les gestes entraînant des microlésions cutanées au niveau de l'enfant : pose d'électrode fœtale, pH au scalp, sont à proscrire. Les extractions instrumentales doivent être faites avec prudence.

L'anesthésie péridurale conserve ses indications habituelles.

Le cordon doit être désinfecté avant d'être coupé immédiatement. Le nouveau-né doit être lavé puis trempé dans un bain de dakin ou de chlorure de benzalkonium.

Les précautions prises par le personnel soignant sont les précautions habituelles devant tout sujet séropositif : protection des yeux, bottes, double paire de gants...

G. Le post-partum

Le nouveau-né ne doit pas être isolé de sa mère. Elle recevra les conseils élémentaires dans le but d'éviter le contact de son sang (lochies, règles) avec son enfant. Le suivi pédiatrique doit être organisé où il est souhaitable que la mère accompagne son enfant afin d'avoir un premier contact avec l'équipe pédiatrique.

Souvent, la prise en charge psychologique de ces malades doit être renforcée devant les troubles du comportement et les spécificités de la personnalité des parents dont certains continuent à abuser de substances toxiques. Il faut prescrire une contraception efficace.

La prise en charge de la contraception chez la femme séropositive « indisciplinée » est particulièrement difficile et le recours à des IMG itératives n'est pas souhaitable, comme nous avons pu le voir chez certaines femmes dans les années 1990.

CONCLUSION

Il faut éviter la banalisation ou la dramatisation des questions se posant à toute femme infectée par le VIH souhaitant un enfant.

La plupart des femmes séropositives enceintes sont actuellement asymptomatiques. Même si l'évolution de la grossesse est le plus souvent normale, nous devons assurer à ces patientes une prise en charge des plus rigoureuses à la fois sur le plan obstétrical et sur le plan infectieux. Les données sur l'efficacité des traitements anti-rétroviraux préventifs de la transmission materno-infantile évoluent rapidement, mais ne doivent pas faire oublier que le risque de transmission verticale n'est pas nul et la toxicité éventuelle des médicaments utilisés. La mise en évidence d'effets indésirables, parfois léthaux, suite à l'exposition aux antirétroviraux in utero, tempère l'optimisme naissant des années 97-98. La fréquence réelle et les conséquences à long terme des thérapeutiques préventives restent inconnues à ce jour, d'où l'importance de définir par écrit les protocoles et indications thérapeutiques, de respecter la traçabilité des prescriptions au sein des pharmacies hospitalières et de poursuivre un suivi attentif des enfants, si possible au sein d'un observatoire tel que l'Enquête périnatale nationale française.

Résumé

Chez la femme enceinte, des progrès considérables ont été effectués en 10 ans, et le taux de transmission materno-fœtale (TMF) est passé de 25 % à moins de 3 %. Les services de gynécologie-obstétrique travaillant en zone de forte prévalence assistent depuis 2 ans à une demande croissante de grossesse chez la femme séropositive.

La difficulté actuelle de la prise en charge provient de la multiplicité des essais cherchant à diminuer la transmission materno-fœtale du VIH et également de ce que de nombreuses femmes traitées par plusieurs molécules antirétrovirales souhaitent une grossesse ou consultent avec un début de grossesse.

RÉDUCTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

La conduite à tenir doit être adaptée à chaque cas en tenant compte des nouvelles connaissances. Une étroite collaboration entre infectiologue, pédiatre, et obstétricien est nécessaire.

Bibliographie

1. Anonyme. Administration of Zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission - Thailand. *MMWR* 1998; 43: 151-4.
2. Anonyme. Centers for Disease Control and prevention. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing HIV-1 transmission in United States. *MMWR* 1998; 47: 1-30.
3. Anonyme. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European mode of delivery collaboration. *Lancet* 1999; 353: 1035-9.
4. Anonyme. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The international perinatal HIV group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1032-3.
5. Acosta EP, Page LM, Fletcher CV. Clinical pharmacokinetics of zidovudine. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1996; 30: 251-62.
6. Agarwal RP, Olivero OA. Genotoxicity and mitochondrial damage in human lymphocytic cell chronically exposed to 3'-azido-2'-dideoxythymidine. *Mutat Res* 1997; 390: 223-31.
7. Aizaki H, Saito A, Kusakama I, Ashimare Y, Toda G et al. Mother to child transmission of a hepatitis C virus variant with an insertional mutation in its hypervariable region. *J Hepatol* 1996; 25: 608-13.
8. Bawdon RE. The ex-vivo human placental transfer of the anti-HIV nucleoside inhibitor abacavir and the protease inhibitor amprenavir. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6: 244-6.
9. Bawdon RE, Kaul S. IXth International Conference on AIDS, Berlin 1993, Abstract PO-B30-2210.
10. Bawdon RE, Kaul S, Sobhi S. The ex vivo tranfer of the anti-HIV nucleoside compound d4T in the human placenta. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 1-4.
11. Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Teglas JP, Firtion G, Monpoux F et al. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994; 330: 308-12.
12. Bloom SL, Dias KM, Bawdon RE, Gilstrap LC. The maternal-fetal transfer of lamivudine in the ex vivo human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 291-3.
13. Boal JH, Plessinger MA, van den Reydt C, Miller RK. Pharmacokinetic and toxicity studies of AZT (zidovudine) following perfusion of human term placenta for 14 hours. *Toxicology and Applied Pharmacol* 1997; 143: 13-21.
14. Bongain A, Fuzibet JG, Gillet JY. Infection à *Pneumocystis carinii*. Deux cas responsables de mort maternelle au cours de la grossesse. *Presse Med.*, 1992, 20, 950.
15. Bongain A, Mariné-Barjoan E, Ejnes L, Lange AC, Danzer M, Haas H, Gillet JY. Hépatite C et grossesse. XXIXièmes journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale, 28-29 octobre 1999, Monaco, livre des journées, sous presse.
16. Bongain A, Rampal A, Durant J, Michiels JF, Dellamonica P, Gillet JY. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Repro. Biol.*, 1996, 65, 195-199.
17. Boucher FD, Modlin JF, Weller S, Ruff A, Mirochnic M, Pelton S et al. Phase I evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1993; 122: 137-44.
18. Cao Y, Krogstad P. Maternal HIV-1 viral load vertical transmission of in-

fection: the Ariel project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nature Med* 1997; 3, 5: 549-52.

19. Collins JM, Unadkat JD. Clinical pharmacokinetics of zidovudine. An overview of current data. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 1-9.

20. Connor EM, Mofenson LM. Zidovudine for the reduction of perinatal human immunodeficiency virus transmission: Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076-results and treatment recommendations. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 536-41.

21. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.

22. Cooper ER, Nugent RP, Diaz C, Pitt J, Hanson C, Kalish et al. After AIDS clinical trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and subsequent reduction in vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. Women and Infants Transmission Study Group. *JID* 1996; 174(6): 1207-11.

23. Culnane M, Fowler M, Lee SS et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to, zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatrics AIDS Clinical Trial Group Protocol 219/076 Teams*. *JAMA* 1999; 281: 151-7.

24. Dancis J, Lee JD, Mendoza S, Liebes L. Transfer and metabolism of dideoxyinosine by perfused human placenta. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 2-6.

25. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J et al. A short-term study of safety, pharmacokinetics, and efficacy of zidovudine, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1528-33.

26. Delfraissy JF, Goujard C. Transmission périnatale du VIH. Mécanismes et traitements preventifs. *Ann Pédiatr (Paris)* 1996; 43: 19-30.

27. Dickover RE, Garraty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 1996; 275(8): 599-605.

28. Dormont J. Prise en charge des personnes atteintes par l'infection VIH. Rapport 1996. Médecine-Sciences. Flammarion 1996; 236-57.

29. Dormont J. Stratégie d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH. Rapport 1998. Médecine-Sciences. Flammarion 1998: 71-83.

30. Egorov EE, Akhmalisheva Akh, Smirnova IuB, Shinkarev DB, Chernov DN, Zelenin AV et al. Azidothymidine, blocking telomerase functioning, shorten telomeric repeats in transformed human cells. *Genetika* 1997; 33: 1444-6.

31. Faulds D, Brodgen RN. Didanosine: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in human immunodeficiency infection. *Drugs* 1992; 44: 94-116.

32. Ferrazin A, DeMaria A, Gotta C. Zidovudine therapy of HIV-1 infection during pregnancy: assesment of the effect on the newborns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(4): 376-9.

33. Garland M, Szeto HH, Daniel SS, Tropper PJ, Myers MM et Stark RI: Zidovudine kinetics in pregnant baboon. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 11: 117-27.

34. Gillet JY, Garraffo R, Abrar D, Bongain A, Lapalus P et Dellamonica P. Foetoplacental passage of zidovudine. *Lancet* 1989; 2: 269-70.

35. Hershov RC, Riester K, Lew J. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 414-20.

36. Huang CS, Boudinot FD, Feldman S. Effect of gender, pregnancy, and anesthesia on the pharmacokinetics of zidovudine in rats. *Pharmaceutical Research* 1995; 12: 1647-51.

37. Huang CS, Boudinot FD,

RÉDUCTION DE LA TRNSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

- Feldman S. Maternal-fetal pharmacokinetics of zidovudine in rats. *J Pharma Sci* 1996; 85: 965-70.
38. Keller RD, Nobsisch C, Unadkat JD. Pharmacokinetics of stavudine (2'3'-dideohydro-3'-deoxythymidine) in the neonatal macaque (*Macaca nemestrina*). *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 1995; 39: 2829-31.
39. Kumar RM, Hughes PF, Khuranna A. Zidovudine use in pregnancy: a report on 104 cases and the occurence of birth defects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 7(10): 1034-9.
40. Landesman SM, Kalish LA, Burns DN. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 707-9.
41. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nature Med* 1995; 5: 417-22.
42. Liebes L, Mendoza S, Lee JD, Dancis J. Further observations on zidovudine transfer and metabolism by human placental. *AIDS* 1993; 7: 590-2.
43. Lorenzi P, Masserei V, Laubereau B, Irion O, Kind C, Rudin B et al. Safety of combined antiretroviral therapies with or without protease inhibitors in pregnant HIV-infected women and their offspring. 12th Word AIDS conference, Geneva, July 1998, Abstract 2453.
44. Lutz-Friedrich R, Buchholz B, Klarmann D, Horneff G, Notheis G, Bölher Th et al. Combining ZVD treatment and elective cesarean section reduces the vertical transmission of HIV-1 below 3% in the German perinatal cohorte. 12th Word AIDS conference, Geneva, July 1998, Abstract 23291.
45. Mandelbrot L. Timing of in utero HIV infection: implications for prenatal diagnosis and management of pregnancy. *AIDS patient care and STD's*, 1997, 11, 139-148.
46. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Decreased perinatal HIV-1 transmission following elective cesarean delivery with zidovudine treatment. 12th Word AIDS conference, Geneva, July 1998, Abstract 23272.
47. Mandelbrot L, Mayaux M.J., Bongain A., Berrebi A., Moudoub-Jeanpetit Y., Benifla J.L., Ciraru-Vigneron N., Le Chenadec J., Blanche S., Delfraissy J.F., Serogest and the French Pediatric HIV infection Study Group. Obstetrical factors and mother-to-child transmission of HIV-1: the French Perinatal Cohort Studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175: 661-7.
48. Mandelbrot L, Schlienger I, Bongain A, Berrebi A et coll. Thrombocytopenia in HIV-infected pregnant women: maternal and neonatal outcome. *Amer. J. Gynecol. Obstet.* 1994, 171, 252-257.
49. Marcand S, Brun C, Ancelin K, Gilson E. Les télomères: du normal au pathologique. *Médecine/Sciences* 1997; 13: 1250-8.
50. Marty P, Bongain A, Rahal A, Thulliez P, et coll. Prenatal diagnosis of a severe fetal toxoplasmosis as a result of a toxoplasmic reactivation in a HIV-1 seropositive woman. *Prenatal diagnosis*, 1994, 14, 414-415.
51. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekecewicz C, Mandelbrot L, Ciraru-Vigneron N, Allemon MC, Chambrin V, Katalama C, Delfraissy JF, Puel J. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type-1: the French perinatal cohort studies. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 143-8.
52. Mayaux MJ, Teglas JP, Berrebi A, Gallais H, Matheron S, Ciraru-Vigneron N, Parnet-Mathieu F, Bongain A, Rouzioux C, Delfraissy JF, Blanche S. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother-to-child HIV-1 transmission in France. *J. Pediatr.* 1997; 131: 857-62.
53. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 478-89.
54. Mirochnik M, Fenton T, Gagnier P, Pav J, Qwynne M, Siminski S et al.

Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *J Infect Dis* 1998; 178: 368-74.

55. Mirochnick M, Sillivan J, Cort S, McNamara J, Fenton T et Sperling R. Safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1 infected pregnant women and their newborns. 3rd conference on retroviruses and opportunistic infections. January 28-February 1, 1996 Washington. poster 403.

56. Misrahi M, Teglas JP, N'go N, Burgard M, Mayaux MJ, Rouzioux C, Delfraissy JF, Blanche S for the French Pediatric HIV Infection Study Group. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. *Jama* 1998; 279: 277-280.

57. Modica-Napolitano JS. AZT causes tissues-specific inhibition of mitochondrial bioenergetic function. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194: 170-7.

58. Monpoux F, Dageville C, Bongain, Sirvent N, Maillotte AM, Mariani R et al. Tolerance biologique de l'azidothymidine administrée en période périnatale chez le nouveau-né de mère VIH-1 séropositive. *Ann Pédiatr (Paris)* 1997; 44: 87-93.

59. Moodley J, Moodley D, Pillay K, Coovadia H, Saba J, Van Leuven R et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998; 178: 1327-33.

60. Olivero OA, Anderson LM, Diwan BA, Haines DC, Harbaugh SW, Moskal TJ et al. Transplacental effects of 3'-azido-2'-3'-dideoxythymidine (AZT): tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1602-8.

61. Olivero OA, Beland FA, Fullerton NF, Poirier MC. Vaginal epithelial DNA damage and expression of preneoplastic markers in mice during chronic dosing with tumorigenic level of 3'-azido-2'-3'-dideoxythymidine.

Cancer Res 1994; 54: 6235-42.

62. Odinec A, Nosbisch JD, Keller RD, Baughman WL et Unadkat JD. In vivo maternal-fetal pharmacokinetics of stavudine (2'-3'-dideoxy-3'-deoxythymidine) in pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*). *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 1996; 40: 196-202.

63. Odinec A, Pereira C, Nosbisch C, Unadkat JD. Prenatal and postpartum pharmacokinetics of stavudine and didanosine in the pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*). *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 1996; 40: 2423-5.

64. Odinec A, Nosbisch JD, Unadkat JD. Zidovudine does not affect transplacental transfer or systemic clearance of stavudine (2'-3'-dideoxy-3'-deoxythymidine) in pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*). *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 1996; 40: 1569-71.

65. Oliveira RH, Mitchell C, Gomez-Marin O, O'Sullivan MJ, Alfonso C et Scott G. Maternal zidovudine use and vertical transmission of HIV-1. 3rd conference on retroviruses and opportunistic infections. January 28-February 1, 1996 Washington. poster 129.

66. O'Sullivan MJ, Boyer PJ, Scott GB, Parks WP, Weller S, Blum MR et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trial group study (protocol 082). Zidovudine Collaborative Working Group. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1510-6.

67. Patel SS, Benfield P. Nevirapine. *Clin Immunother* 1996; 6(4): 307-17.

68. Pereira CM, Nosbisch C, Baughmann WL, Unadkat JD. Effect of zidovudine on transplacental pharmacokinetics of ddI in the pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 1995; 39: 243-5.

69. Pereira CM, Nosbisch C, Unadkat JD. Pharmacokinetics of dideoxyinosine in neonatal pigtailed macaque. *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 1994; 38: 787-9.

RÉDUCTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH

70. Pereira CM, Nobsch C, Winter HR, Baughman WL, et Unadkat JD. Transplacental pharmacokinetics of dideoxyinosine in pigtailed macaque. *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 1994; 38: 781-6.
71. Pons JC, Boubon MC, Taburet AM. Fetoplacental passage of 2'3'-dideoxyinosine. *Lancet* 1991; 337: 732.
72. Richmann DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The toxicity of AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987; 317: 192-7.
73. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 1330-7.
74. Saada M, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Delfraissy JF, Meyer L, Mayaux MJ, Serogest and Seroco. Pregnancy and progression to AIDS: result of the French prospective cohorts. *Am. J. Gyn. Obstet.*, 1999, soumis.
75. Sandberg JA, Binienda Z, Lipe G, Rose LM, Parker WB et Slikker W Jr. Placental transfer and fetal disposition of 2'-3'dideoxycytidine and 2'-3'dideoxyinosine in the rhesus monkey. *Drug Metabolism Disposition* 1995; 23: 881-4.
76. Simpson DM, Citak KA, Godfrey E, Godbol J et Wolfe DE. Myopathies associated with human immunodeficiency virus and zidovudine. *Neurology* 1993; 43: 971-6.
77. Sperling R, Shapiro D, Coombs R, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, O'Sullivan MJ, Van Dyke RB, Jimenez E, Rouzioux C, Flynn PM, Sullivan JL. Maternal viral load, zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1621-9.
78. Sperling RS, Stratton P, O'Sullivan MJ, Boyer P, Watts HD, Lambert JS et al. A survey of zidovudine in pregnant women with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 857-61.
79. Strahl C, Blackburn EH. Effects of reverse transcriptase inhibitors on telomere length and telomerase activity in two immortalised human cell lines. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 53-65.
80. Tricoire J, Claeysens S, Berrebi A, Izopet J et Rolland M. Retentissement hématologique précoce chez l'enfant nés de mères séropositives pour le VIH ayant reçu un traitement par zidovudine pendant la grossesse. *Arch Pédiatr* 1995; 2: 800-1.
81. Tundland T, Nobsch C, Baughman WL, Massarella J et Unadkat JD. Mechanism and rate of placental transfer of zalcitabine (2'3'-dideoxycytidine) in Macaca nemestria. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 856-63.
82. Wilde MI, Langtry HD. Zidovudine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 46: 515-78.
83. Wilfer CM. Prevention of perinatal transmission of human immunodeficiency virus: a progress report 2 years after completion of AIDS Clinical Trial Group trial 076. *Clinical Infectious Disease* 1996; 23(3): 438-41.
84. Yegorov YE, Chernov DN, Akimov SS, Bolsheva NL, Krayevsky AA et Zelenin AVL. Reverse transcriptase inhibitor suppress telomerase function and induce senescence like processes in cultured mouse fibroblast. *FEBS* 1996; 389: 115-8.
85. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Prinipi N, Pizzocolo G. & coll. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, 1995, 345, 289-291.
86. Zuckner J. Drugs-related Myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 4: 1017-32.