

Sont représentés au conseil de rédaction de MedActuel DPC



L'Association des médecins de langue française du Canada



La faculté de médecine de l'Université Laval



Le Collège québécois des médecins de famille

Conseil de rédaction et révision scientifique

Président du conseil

Dr François Croteau



Omnipraticien, hôpital Santa-Cabrine, Montréal;
Membre du Comité de formation médicale continue de l'Association des médecins de langue française du Canada;
Directeur médical du Groupe Santé, Québec, Rogers Média.

Dre Johanne Blais



Membre du Conseil de FMC de la faculté de médecine de l'Université Laval;
Responsable du Comité de FMC du dépt. de médecine familiale de l'Université Laval;
Professeur titulaire de clinique, CHUQ, hôpital Saint-François d'Assise.

Dr Roger Ladouceur



Responsable du Plan d'autogestion de DPC, Collège des médecins du Québec;
Professeur agrégé de clinique du dépt. de médecine familiale de l'Université de Montréal;
Médecin de famille, Hôpital de Verdun du CSSS du Sud-Ouest-Verdun.

Dre Francine Léger



Médecin de famille;
Chargé d'enseignement clinique au département de médecine familiale de l'Université de Montréal;
Service de périnatalité du CHUM.

Dre Diane Poirier

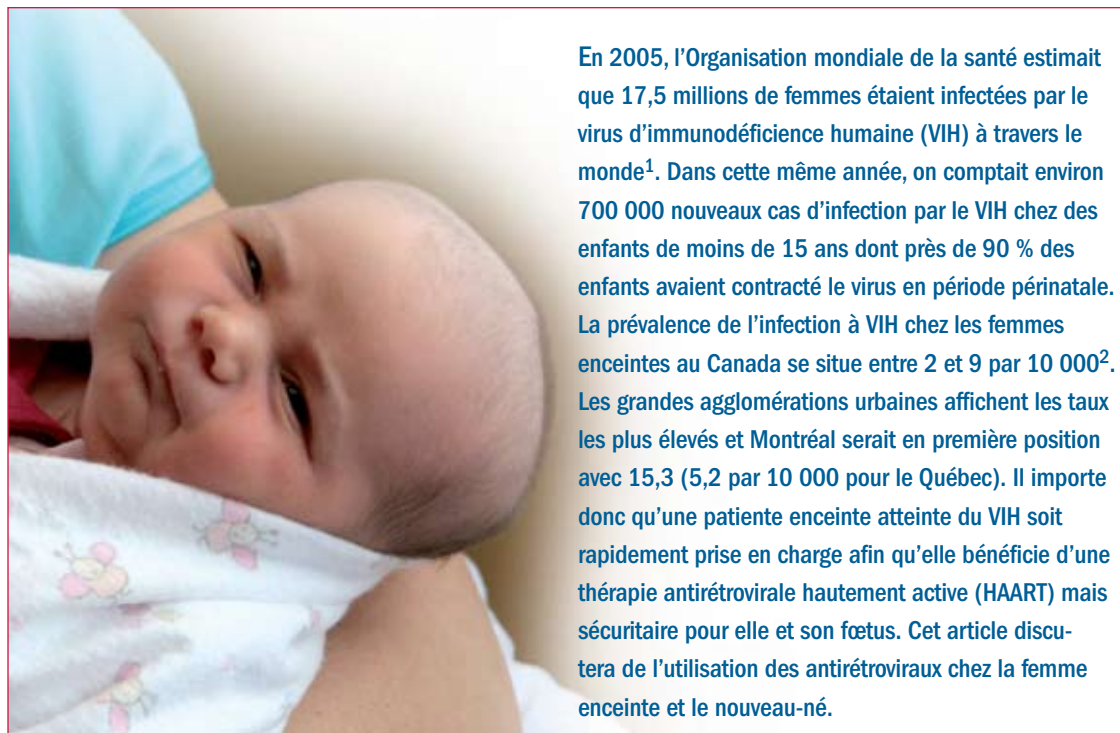


Médecin, M.Sc.;
Chef du service des soins intensifs au CSSS Richelieu-Yamaska;
Professeur d'enseignement clinique au CHUS;
Membre du comité de FPC de l'AMLF.

Prévention en pratique médicale

Prévention de la transmission du VIH au nouveau-né

par Marie-Sophie Brochet*



En 2005, l'Organisation mondiale de la santé estimait que 17,5 millions de femmes étaient infectées par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) à travers le monde¹. Dans cette même année, on comptait environ 700 000 nouveaux cas d'infection par le VIH chez des enfants de moins de 15 ans dont près de 90 % des enfants avaient contracté le virus en période périnatale. La prévalence de l'infection à VIH chez les femmes enceintes au Canada se situe entre 2 et 9 par 10 000². Les grandes agglomérations urbaines affichent les taux les plus élevés et Montréal serait en première position avec 15,3 (5,2 par 10 000 pour le Québec). Il importe donc qu'une patiente enceinte atteinte du VIH soit rapidement prise en charge afin qu'elle bénéficie d'une thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) mais sécuritaire pour elle et son fœtus. Cet article discutera de l'utilisation des antirétroviraux chez la femme enceinte et le nouveau-né.

Cas clinique

Aurélië, une patiente de 24 ans, que vous connaissez bien, se présente à votre clinique. Elle vient d'apprendre qu'elle est enceinte de cinq semaines. Son conjoint et elle s'inquiètent des effets que peuvent avoir les médicaments d'Aurélië sur le bébé. Il s'agit de sa première grossesse.

Depuis un an et demi, elle reçoit :

- Combivir (AZT 300 mg + 3TC 150 mg/co) 1 co po bid + Sustiva (éfavirenz) 600 mg 1 co po die.
- Elle prend de l'acide folique 1 mg po die depuis quatre mois. Elle aimerait également savoir si elle pourra allaiter son enfant.

Aucune étude n'indique une hausse du risque de malformation majeure en lien avec le VIH³. Au début de la pandémie, on a rapporté un dysmorphisme craniofacial lié à un retard de croissance chez les enfants infectés, mais cette observation n'a pu être corroborée par la suite⁴. L'augmentation du risque de prématurité et de bébés de petits poids (< 2500 g) demeure controversée^{3,4}.

La grossesse n'influe pas sur la progression de la maladie³. Toute femme enceinte voit ses lymphocytes CD4 diminuer durant la grossesse⁴. Après l'accouchement, la femme non infectée voit ses CD4 se normaliser rapidement, alors que la patiente infectée récupère plus lentement en l'absence de thérapie antirétrovirale. Une femme avec une maladie avancée peut cependant présenter une détérioration de son état clinique. La transmission verticale de la mère au fœtus survient dans 65 % des cas pendant le travail et l'accouchement, par microtransfusion sanguine et par contact direct des muqueuses de l'en-

fant avec le sang de la mère^{5,6}. Le virus a également été identifié dans le lait maternel, lequel serait responsable de 10 à 20 % des cas de transmission verticale^{3,6}. L'allaitement est donc contre-indiqué dans les pays où les préparations lactées de qualité sont accessibles^{3,5-7}.

Plusieurs facteurs de risque de transmission du VIH de la mère à son enfant ont été identifiés et touchent autant l'état clinique maternel que les événements ou les manipulations qui ont lieu pendant la grossesse et lors de l'accouchement⁸. La probabilité de transmission étant liée à la charge virale, une patiente avec une maladie avancée aura davantage de risque de transmettre le VIH à son enfant^{5,8,9}. Une atteinte inflammatoire du placenta ou des membranes ainsi que des manipulations pouvant causer des brèches de la barrière placentaire favoriseraient également le passage du virus et de lymphocytes infectés vers le fœtus⁸. C'est pourquoi les praticiens tenteront d'éviter les techniques effractives pendant la grossesse et le travail^{5,6,8}. En 1994, un groupe

d'étude franco-américain, le Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Study 076 a montré les bienfaits de la zidovudine sur la diminution de la transmission verticale du VIH¹⁰. Le tableau I illustre les études qui ont permis d'établir des régimes posologiques pour cette population. Lorsqu'une thérapie antirétrovirale est suivie assidûment pendant la grossesse, lors du travail et de l'accouchement ainsi qu'administrée au nouveau-né, le taux de transmission verticale est inférieur à 1 %, alors qu'il s'élevait à 25 % ou plus sans thérapie^{5,7}. Le tableau II est un résumé non exhaustif de la prise en charge de ces patientes ainsi que de leur nouveau-né.

Le traitement

L'objectif du traitement vise à réduire la charge virale à un niveau indétectable dans le sang (< 50 copies/mL)^{7,15}. Toute patiente enceinte infectée par le VIH doit recevoir une thérapie antirétrovirale, indépendamment de sa valeur de CD4 et de sa charge virale^{7,15}. Le choix de la thérapie doit être individualisé. Le praticien évaluera l'état clinique ainsi que les résultats des valeurs biochimiques de la patiente, son profil pharmacologique et son profil de résistance aux divers antirétroviraux s'il est accessible. Pour prévenir l'émergence d'une résistance, la prise des médicaments antirétroviraux devrait être suspendue si la patiente souffre de nausées et vomissements liés à sa grossesse qui l'empêchent de

Objectif pédagogique

- Savoir utiliser les antirétroviraux chez la femme enceinte et le nouveau-né.

Mots-clés

VIH, antirétroviraux, HAART, prévention, allaitement, grossesse.

* B. Pharm., M.Sc., CHU Sainte-Justine

Révision : Dr Marc Boucher, FRCSC, DABOG (MFM) CHU Sainte-Justine

Toute patiente enceinte infectée par le VIH doit recevoir une thérapie antirétrovirale, indépendamment de sa valeur de CD4 et de sa charge virale. Le choix de la thérapie doit être individualisé.

recevoir adéquatement sa thérapie. Le traitement sera repris dès la fin des malaises¹⁶.

On recommande l'usage de trois agents antirétroviraux d'au moins deux classes différentes⁷. Le régime thérapeutique publié dans les consensus canadien et américain s'inspire des principales études publiées au tableau I^{7,15}. Le traitement de base chez la femme qui n'a jamais pris d'antirétroviraux comprend l'association de zidovudine et de lamivudine à laquelle on ajoute un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Le traitement débute après la 14e semaine de gestation si le statut immunitaire de la patiente et son état clinique le permettent. Lorsque la patiente entre en travail, la zidovudine intraveineuse, administrée en continu, débute dès l'admission ou au moins deux heures avant une césarienne élective. Elle est poursuivie jusqu'à l'accouchement. Chez la femme qui prend déjà des antirétroviraux, à moins de contre-indication, la thérapie courante sera poursuivie pendant la grossesse afin de prévenir une éventuelle résistance^{7,15}. La zido-



vudine fera partie du régime thérapeutique, à moins d'une résistance démontrée.

La majorité des données d'innocuité en grossesse provient du registre international prospectif et rétrospectif d'exposition aux antirétroviraux chez la femme enceinte figurant au tableau III¹⁷. L'incidence de malformations majeures pour tous les antirétroviraux confondus correspond au taux rapporté dans la population générale, soit de 2 à 3 %¹⁸. Certains agents nécessitent toutefois une attention particulière pendant la grossesse et chez le nouveau-né ayant été exposé *in utero* à des antirétroviraux (tableau IV).

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les INTI ont une affinité pour l'ADN polymérase gamma mitochondrial humain, ce qui provoque une diminution d'ADN mitochondrial¹⁹⁻²¹. La dysfonction mitochondriale est une incapacité à oxyder les acides gras maternels et fœtaux, ce qui engendre une accumulation des acides gras dans différents tissus de l'organisme. Les INTI n'ont pas tous la même affinité pour l'enzyme. En ordre décroissant d'affinité, on trouve la didanosine (ddI), la stavudine (d4T), la zidovudine (AZT), la lamivudine (3TC), l'abacavir (ABC) et le ténofovir (TDF). Cette toxicité survient en général après plus de six mois de traitement et elle est réversible après l'arrêt de l'agent en cause¹⁹⁻²¹. Les signes

Tableau I
Efficacité des antirétroviraux en grossesse pour la diminution de la transmission verticale

Études	Traitements Mère	Nouveau-né	Résultats (% d'enfants infectés par le VIH)
PACTG 076 (AZT vs placebo) ¹⁰	AZT po débuté entre 14 et 34 semaines de grossesse + AZT en perfusion IV continue au début du travail et poursuivi jusqu'à l'accouchement vs placebo	AZT po x 6 semaines vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> 8,3 % dans le groupe AZT vs 25,5 % dans le groupe placebo à 18 mois Réduction du taux de transmission de 67,5 % dans le groupe AZT (p = 0,00006)
HIVNET 012* (AZT vs NVP) ¹¹	NVP po x 1 dose au début du travail vs AZT po au début du travail puis q 3 h jusqu'à l'accouchement	NVP po x 1 dose dans les 72 premières heures de vie vs AZT po x 7 jours	<ul style="list-style-type: none"> 13,1 % dans le groupe NVP vs 25,1 % dans le groupe AZT à 14-16 semaines Réduction du taux de transmission de 47 % dans le groupe NVP (p = 0,00063)
PACTG 316 (ARV+NVP vs ARV + placebo) ¹² > 99 % des femmes de chaque groupe recevaient un traitement ARV standard incluant au moins l'AZT dans la plupart des cas.	Antirétroviraux durant la grossesse et le travail + NVP po x 1 dose au début du travail vs Antirétroviraux durant la grossesse et le travail + placebo	NVP po x 1 dose dans les 72 premières heures de vie vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> 1,4 % dans le groupe ARV + NVP vs 1,6 % dans le groupe ARV + placebo Différence non significative entre les deux groupes
PETRA* ¹³	<ul style="list-style-type: none"> Régime A: AZT + 3TC po débuté à 36 semaines de grossesse + AZT po q 3 h et 3TC po bid au début du travail et poursuivi jusqu'à l'accouchement + AZT et 3TC po x 7 jours en post-partum Régime B: AZT po q 3 h et 3TC po bid au début du travail et poursuivi jusqu'à l'accouchement + AZT et 3TC po x 7 jours en post-partum Régime C: AZT po q 3 h et 3TC po bid au début du travail et poursuivi jusqu'à l'accouchement Régime D: placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Régime A: AZT + 3TC po x 7 jours Régime B: AZT + 3TC po x 7 jours Régimes C et D: placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Régime A: 5,7 % Régime B: 8,9 % Régime C: 14,2 % Placebo: 15,3 % Évaluation à 6 semaines, p = 0,0002
SAINT* (AZT + 3TC vs NVP) ¹⁴	AZT po q 3 h + 3TC po bid au début du travail et poursuivi jusqu'à l'accouchement + AZT et 3TC po x 7 jours en post-partum vs NVP po x 1 dose au début du travail + 24-48 heures post-partum	AZT/3TC po x 7 jours vs NVP po x 1 dose dans les 72 premières heures de vie	<ul style="list-style-type: none"> 9,3 % dans le groupe AZT + 3TC vs 12,3 % dans le groupe NVP à 8 semaines Différence non significative entre les deux groupes

AZT : zidovudine; 3TC : lamivudine; NVP : névirapine; ARV : antirétroviraux

* Certaines femmes incluses dans ces études allaitaient (entre 40 et 95 % des femmes)

Tableau II

Prise en charge d'une femme enceinte atteinte du VIH et de son nouveau-né^{7,15-46}

Femme enceinte atteinte du VIH

Plan de traitement :

- Objectif : ↓ CV à un niveau indétectable dans le sang (<50 copies/mL)
- Toute femme enceinte doit être traitée
- Si statut immunitaire favorable : Attendre la fin du 1er trimestre pour débiter le traitement
- Si nausées/vomissements reliés à la grossesse : Suspendre tous les ARVs et reprendre dès que patiente prête

Thérapie chez une patiente n'ayant jamais eu recours à des ARVs :

- Débuter autour de 14^e semaine de gestation
- Triple thérapie
- 2 INTI + 1 inhibiteur de protéase ou 1 INNTI

Thérapie chez une patiente recevant des ARVs :

- Poursuivre la même thérapie tout au long de la grossesse
- Vérifier l'innocuité en grossesse
- AZT devrait faire partie de la thérapie

Travail et accouchement :

- Débuter AZT par voie intraveineuse dès l'admission ou au moins 2 heures avant césarienne élektive (2 mg/kg IV en 1 heure puis 1 mg/kg jusqu'à l'accouchement)
- Si CV inconnue ou élevée : ajouter névirapine 200 mg po au début du travail
- Continuer les ARVs (Éviter prise concomitante de stavudine et de zidovudine (effet antagoniste))
- Accouchement vaginal
 - ▶ CV indétectable
 - ▶ Éviter une rupture artificielle des membranes, si possible
 - ▶ Éviter un monitoring fœtal invasif ou le recours à une instrumentation invasive, si possible
- Césarienne à partir de 38 semaines
 - ▶ CV inconnue ou ≥ 500 copies/mL
 - ▶ Thérapie reçue sous-optimale ou absence de thérapie

Son nouveau-né

L'allaitement est contre-indiqué dans tous les pays où des préparations lactées de qualité sont disponibles

Prophylaxie

- Débuté avant 12 heures de vie
- AZT (2 mg/kg po qid) X 6 semaines
- Autre schéma thérapeutique : AZT (2 mg/kg po qid) +3TC (2 mg/kg po bid) X 6 semaines
- si CV de maman inconnue ou élevée lors de l'accouchement, ajouter une dose de névirapine (2 mg/kg) dans 48-72 heures de vie
- Initier la vaccination contre l'hépatite B dans les 12 premières heures de vie

Suivi

- Dépistages des anticorps du VIH
- Bilans hématologiques, hépatiques, rénaux
- Référer dans un centre tertiaire pour évaluation à long terme

CV : Charge virale; ARVs : antirétroviraux; INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse; INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse; AZT : Zidovudine; d4T : stavudine

et symptômes sont non spécifiques : nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspnée, faiblesse généralisée, acidose métabolique et élévation des enzymes hépatiques. Une hyperlactatémie survient également, mais ne constitue pas un indicateur juste du cours de la réaction²¹. Cette toxicité peut évoluer sous diverses présentations : myopathie, cardiomyopathie, pancréatite, stéatose

hépatique, neuropathie, cécité, etc. Parmi les facteurs de risque, citons le sexe féminin, la grossesse, l'obésité et l'usage prolongé d'INTI^{19,20}. Cette dysfonction mitochondriale a également été observée chez des nouveau-nés exposés aux INTI par voie placentaire, mais également dans les premières semaines de vie^{19,22-24}. Une étude récente du PACTG rapporte toutefois un développement psychomo-

teur et neurologique normal à l'âge de 2 ans dans une cohorte de 1694 enfants exposés *in utero* aux antirétroviraux, dont la majorité aux INTI²⁵.

L'association didanosine et stavudine

On évite la prise concomitante de didanosine (ddI) et de stavudine (d4T) pendant la grossesse. Santé

Tableau III

Innocuité des antirétroviraux chez la femme enceinte au 1^{er} trimestre¹⁷

Régime	Malformations/Naissances vivantes	Incidence* (intervalle de confiance 95 %)
Lamivudine	96/3314	2,9 % (2,3 %, 3,5 %)
Zidovudine	97/3167	3,1 % (2,5 %, 3,7 %)
Nelfinavir	37/1075	3,4 % (2,4 %, 4,7 %)
Ritonavir	22/1000	2,2 % (1,4 %, 3,3 %)
Nevirapine	18/842	2,1 % (1,3 %, 3,4 %)
Stavudine	19/771	2,5 % (1,5 %, 3,8 %)
Tenofovir	18/756	2,4 % (1,4 %, 3,7 %)
Abacavir	19/628	3,0 % (1,8 %, 4,7 %)
Lopinavir	9/526	1,7 % (0,8 %, 3,2 %)
Éfavirenz	14/501	2,8 % (1,5 %, 4,7 %)
Emtricitabine	11/384	2,9 % (1,4 %, 5,1 %)
Didanosine	17/370	4,6 % (2,7 %, 7,3 %)
Atazanavir	9/343	2,6 % (1,2 %, 4,9 %)
Indinavir	6/276	2,2 % (0,8 %, 4,7 %)

* Pour fin de comparaison, le risque de base de malformations majeures à la naissance au Canada est de 2 % à 3 %¹⁸.

Canada a émis un avis en janvier 2001 à la suite de la publication du rapport de décès provoqués par la toxicité de cette association²⁶. Huit cas d'acidose lactique, cinq cas de pancréatites, quatre décès maternels et quatre décès de fœtus ont été liés à l'administration de l'association ddI-d4T durant la grossesse²⁶⁻²⁹. Les événements se sont présentés en fin de gestation ou dans les heures qui ont suivi l'accouchement.

L'abacavir et la réaction d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité parfois fatales ont été rapportées chez 5 à 8 % des sujets recevant l'abacavir, essentiellement dans les six premières semaines de traitement. Aucun cas d'hypersensibilité grave chez la femme enceinte ne semble avoir été publié dans la documentation scientifique et rien n'indique que cette population soit plus à risque. Ces réactions surviendraient majoritairement chez les porteurs de l'allèle HLA-B*570. Considérant les consé-

quences d'une telle complication pour la mère mais également pour le fœtus, il est recommandé d'effectuer un test de génotypage avant de débiter cet agent³⁰.

Le ténofovir

Une toxicité osseuse (ostéomalacie, fractures osseuses et hypophosphatémie) chez le jeune macaque rhésus a été associée à une exposition *in utero* chronique à cet antirétroviral^{7,19}. Une série de cas rétrospectifs incluant 16 femmes enceintes ayant reçu le ténofovir n'indique aucune anomalie squelettique chez les enfants exposés *in utero*³¹. L'évaluation à long terme des effets sur la croissance des enfants et de vastes études prospectives sur son utilisation chez les femmes enceintes seraient nécessaires. Bien que la grossesse ne semble pas influencer sa survenue, une néphrotoxicité doit être prévenue par un contrôle régulier de la fonction rénale, tel que recommandé dans la



population générale ayant recours à cet agent¹⁵.

La delavirdine

La delavirdine a été associée à des malformations cardiaques chez le rat^{7,15}. Une étude clinique effectuée avant la mise en marché de la molécule rapporte un cas de prématurité

La césarienne permettrait une réduction du taux de transmission de 50 % chez les patientes naïves et de 87 % chez les patientes recevant une thérapie lors de la grossesse, lors de l'accouchement et lors de la période néonatale.

avec anomalie septale ventriculaire parmi sept femmes enceintes¹⁵. La mère du prématuré avait reçu de la delavirdine et de la zidovudine pendant six semaines en début de grossesse, soit durant la période d'organogénèse cardiaque. Des malformations rénales ont également été observées, mais l'imputabilité de la delavirdine demeure incertaine.

L'éfavirenz

En mars 2005, la FDA a émis une alerte à propos de l'éfavirenz³². Cet avis résulte de quatre notifications d'anomalies du tube neural chez des enfants dont les mères avaient reçu de l'éfavirenz en début de grossesse, pendant la formation du tube neural. Des malformations (anencéphalie et anophthalmie unilatérales, micro-

phtalmie, fissure palatine) avaient été rapportées chez le singe, lors des études animales effectuées pour la mise au point de cette molécule¹⁹. Les singes avaient reçu pendant la gestation une dose équivalant à 600 mg par jour d'éfavirenz. Le registre international prospectif et rétrospectif d'exposition aux antirétroviraux chez la femme enceinte rapporte également des anomalies cardiovasculaires, rénales, palatines, membres et doigts chez des fœtus de mères exposées au T1¹⁹.

La névirapine

Des cas de rash et d'hépatotoxicité parfois fatals ont été associés à la prise de névirapine indépendamment de la grossesse^{7,19}. L'hépatotoxicité peut évoluer sous forme de cholestase hépatique fulminante, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique. Chez la femme enceinte, on rapporte un cas de Stevens-Johnson et six décès maternels³³⁻³⁵. Ces événements surviendraient principalement lors des 6 à 18 premières semaines de la prise continue de névirapine. Les patientes ayant des CD4 supérieurs à 250 cellules/mm³ auraient 10 fois plus de risque de présenter une hépatotoxicité. Les femmes auraient jusqu'à sept fois plus de risque de présenter un rash et plus de trois fois plus de risque de souffrir d'une hépatotoxicité que les hommes³³⁻³⁹. Les patientes avec une atteinte hépatique seraient également plus à risque. Il semble toutefois difficile de statuer si la grossesse a un impact sur le développement de cette réaction.

Les inhibiteurs de la protéase (IP)

Indépendamment de la grossesse, les IP sont associés à des cas d'hyperglycémie, de diabète *de novo*, d'exacerba-

Tableau III
Recommandations concernant les antirétroviraux nécessitant une attention particulière en grossesse^{5,7,18,26}

Antirétroviraux	Recommandations
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	<ul style="list-style-type: none"> ÉVITER l'association de didanosine et de stavudine Pour toute femme enceinte recevant un INTI <ul style="list-style-type: none"> Suivre les enzymes hépatiques (ASL, ALT) et les électrolytes durant la grossesse et plus fréquemment au 3^e trimestre de grossesse ou si de nouveaux symptômes se présentent (nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspnée, faiblesse) Suivi du nouveau-né : lactatémie, fonction rénale et hépatique, développement neurologique
Ténofovir	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser en dernier recours Pour la femme enceinte : supplément de calcium et de vitamine D Suivi du nouveau-né : densité minérale osseuse
Delavirdine	<ul style="list-style-type: none"> ÉVITER durant la période d'organogénèse cardiaque Si exposition accidentelle <ul style="list-style-type: none"> Adresser la patiente à un obstétricien pour suivi pendant la grossesse - échographie cardiaque fœtale Changer pour un autre antirétroviral si possible Suivi du nouveau-né : échographie cardiaque
Éfavirenz	<ul style="list-style-type: none"> ÉVITER Si exposition accidentelle <ul style="list-style-type: none"> Adresser la patiente à un obstétricien pour suivi pendant la grossesse - échographie fœtale en milieu tertiaire, dosage des α-fœto-protéines sériques maternelles Changer pour un autre antirétroviral si possible Suivi du nouveau-né : échographies transfœtale, cardiaque et rénale
Névirapine	<ul style="list-style-type: none"> Éviter, si possible, de débiter la névirapine à long terme chez une femme avec CD4 > 250 cellules/mm³ <ul style="list-style-type: none"> Si ne peut cesser le traitement ou si CD4 < 250 cellules/mm³ <ul style="list-style-type: none"> AST/ALT q 2 semaines le 1^{er} mois, q mois ad 4 mois, puis q 1-3 mois au besoin Suivi des signes et symptômes d'hépatotoxicité : fatigue, malaise, anorexie, nausées, ictère, douleur hypocondre droit, hépatomégalie avec ou sans élévation d'AST/ALT Ne jamais réintroduire la névirapine après un rash ou une hépatotoxicité Suivi des enzymes hépatiques (AST et ALT) plus fréquemment chez les patientes avec un problème hépatique sous-jacent ou qui présentent un rash
Inhibiteurs de la protéase	<ul style="list-style-type: none"> Éviter le nelfinavir Test de dépistage du diabète gestationnel tel que recommandé dans le suivi usuel de grossesse, soit entre 24 et 28 semaines de gestation Suivi des glycémies à chaque visite anténatale Les symptômes d'hyperglycémie doivent être connus par les patientes

tion de diabète préexistant, d'acidocétose diabétique¹⁹. Les variations hormonales pendant la gestation induisent une résistance physiologique à l'insuline et provoquent une augmentation du risque de présenter des

hyperglycémies. On ignore si les IP augmentent le risque de développer un diabète gestationnel clinique.

La grossesse engendre des modifications des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

pour certaines molécules^{5,19}. Divers agents verront leur absorption et leur distribution varier selon l'évolution de la grossesse, ce qui peut nuire à l'efficacité du traitement. Les IP n'ont pas de régime posologique claire-

Références

- UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update 2005. Geneva, UNAIDS, 2005. [En ligne. Consulté le 26 janvier 2010.]; www.unaids.org/epi/2005/doc/report.pdf.
- Agence de santé publique du Canada. Actualités en épidémiologie sur le VIH/sida. Août 2006. [En ligne. Consulté le 4 mai 2007]; www.phac-aspc.gc.ca/publicat/epiu-aeipi/epi-06/pdf/epi06_f.pdf.
- Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002; 346(24): 1879-91.
- Boucher M. L'infection au VIH et la grossesse: pour une approche globale. *Le clinicien* 1997; 12(5): 119-37.
- Loufy MR, Walmsley SL. Treatment of HIV infection in pregnant women: antiretroviral management options. *Drugs* 2004; 64(5): 471-88.
- Krist AH. Obstetric care in patients with HIV disease. *Am Fam Physician* 2001; 63(1): 107-16, 121-2.
- Burde DR, Money DM, Forbes JC et coll. Canadian consensus guidelines for the management of pregnant HIV-positive women and their offspring. Juin 2002. [En ligne. Consulté le 4 mai 2007]; www.cmaj.ca/cgi/data/168/13/1671/DC1/1.
- Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med* 1999; 341(6): 385-93.
- Neely M, Kovacs A. Management of antiretroviral therapy in neonates, children, and adolescents. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004; 1(2): 97-104.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R et coll. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994; 331(18): 1173-80.
- Guay LA, Musoke P, Fleming T et coll. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9181): 795-802.
- Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD et coll. Two-dose intrapartum/neonatal nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288(2): 189-98.
- Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9313): 1178-86.
- Moodley D, Moodley J, Coovadia H J et coll. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187(5): 725-35.
- Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. Avril 2009. [En ligne. Consulté le 14 janvier 2010]; <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalIGL.pdf>.
- Burde DR, Money DM, Forbes JC et coll. Canadian consensus guidelines for the care of HIV-positive pregnant women: putting recommendations into practice. *CMAJ* 2003; 168(13): 1683-8.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report 1 January 1989 THROUGH 31 July 2009 (Issued: December 2009). [En ligne. Consulté le 16 janvier 2010]; www.APRRegistry.com.
- Santé Canada. Rapport sur la santé périnatale au Canada. Ottawa: Ministère des travaux publics et des services gouvernementaux du Canada, 2003.
- Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service. Safety and toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy. Avril 2009. [En ligne. Consulté le 14 janvier 2010]; www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalIGLSafetyTox_Sup.pdf.
- Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S et coll. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 340-4.
- Montessori V, Press N, Harris M et coll. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004; 170(2): 229-38.
- Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Avril 2009. [En ligne. Consulté le 14 janvier 2010]; www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf.
- Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 61, 8-12.
- Aldrovandi GM, Chu C, Shearer WT, et coll. Pediatrics 2009;124:e1189-e1197; [En ligne. Consulté le 4 février 2010]; Infants of HIV-1-Infected Women Antiretroviral Exposure and Lymphocyte mtDNA Content Among Uninfected http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/124/6/e1189
- Williams PL, Marino M, Malee K, et coll and for the PACTG 219C Team. Uninfected Infants Neurodevelopment and In Utero Antiretroviral Exposure of HIV-Exposed. *Pediatrics* 2010;125:e250-e260; [En ligne. Consulté le 4 février 2010]; <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/125/2/e250>
- Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare provider important drug warning letter. Janvier 2001. [En ligne. Consulté le 4 mai 2007]; www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/zerit_vindex_letter.htm.
- Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G et coll. Riboflavine and severe lactic acidosis. *Lancet* 1999; 353: 901-2.
- Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Inf* 2002; 78: 58-9.
- Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A et coll. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2003; 17: 272-3.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G et coll. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):568-79.
- Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, et coll. Les effets indésirables de l'utilisation du Ténofovir chez les Femmes Enceintes Infectées par le VIH - Mise à jour de Santé Ann Pharmacother 2008;42:1581-5.
- Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare provider important drug warning letter. Mars 2005 [En ligne. Consulté le 4 mai 2007]; www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Sustiva_DHCPletter-061005.pdf.
- Hitti J, Frenkel LM, Stek AM et coll. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3): 772-6.
- Knudtson E, Para M, Boswell H et coll. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 2): 1094-7.
- Lyons F, Hopkins S, Mc Geary A et coll. Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy- A word of caution. Poster Late Breakers: The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Abstract no. LB27. Juillet 2003 [En ligne. Consulté le 24 juin 2007]; www.iasociety.org/Default.aspx?pageid=11&abstractid=11081.
- Stern JO, Robinson PA, Love J et coll. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(Suppl 1): S21-33.
- Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA et coll. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1): 124-9.
- Mazhude C, Jones S, Murad S et coll. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash. *AIDS* 2002; 16(11): 1566-8.
- Mirochnick M, Siminski S, Fenton T et coll. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8): 803-5.
- Pfizer. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant VIRACEPT (mésylate de nelfinavir). Septembre 2007. [En ligne. Consulté le 16 octobre 2007]; http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/viracept_pc_cp_f.pdf.
- Santé Canada. Santé Canada estime qu'on peut de nouveau prescrire Viracept (mésylate de nelfinavir) aux femmes non gestantes, aux hommes et aux enfants infectés par le VIH - Mise à jour de Santé Canada 2008-08-21 [En ligne. Consulté le 4 octobre 2009]; www.hc-sc.gc.ca/a-hc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_144-fra.php.
- Boucher M, Cohen HR, Gruslin A et coll. Mode of delivery for pregnant women infected by the Human Immunodeficiency virus. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001; 23(4): 348-50.
- Lapointe N, CHU Sainte-Justine. Communication personnelle. Prophylaxie antirétrovirale pour le nouveau-né. Octobre 2005.
- Foisy M, Royal Alexandra Hospital. Communication personnelle. Neonates triple prophylaxis. Novembre 2005.
- Mirochnick M, Stek A, Acevedo M et coll. Safety and pharmacokinetics of nelfinavir coadministered with zidovudine and lamivudine in infants during the first 6 weeks of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(2): 189-94.
- Bell GS. Highly active antiretroviral therapy in neonates and young infants. *Neonatal Netw* 2004; 23(2): 55-64.

ment établi pour cette population. Certains auteurs recommandent d'augmenter les doses en fin de grossesse ou d'ajouter un potentialisateur (p. ex., le ritonavir) pour revenir aux doses qui précédaient la grossesse après l'accouchement, mais la documentation scientifique demeure limitée sur le sujet^{5,19}.

Le nelfinavir

En septembre 2007, Pfizer et Santé Canada émettaient un avis sur la présence de méthanesulfonate d'éthyle, une impureté issue de la fabrication des capsules de nelfinavir⁴⁰. Des études animales rapportent que cette impureté pourrait être tératogène, mutagène et cancérigène. Aucune étude n'a toutefois été effectuée chez l'humain. Cette formulation devenait alors formellement contre-indiquée dans la population pédiatrique et chez les femmes enceintes. En mars 2008, la Food and Drug Administration considérait la quantité de cette impureté comme étant acceptable, mais Santé Canada maintient sa position et recommande d'éviter son utilisation chez les femmes enceintes et les enfants de moins de deux ans⁴¹.

Le mode d'accouchement

La période intrapartum étant cruciale pour la transmission du VIH, trois études prospectives et une méta-analyse effectuées sur plus de 10 000 patientes ont évalué les effets du recours à la césarienne⁴². Cette intervention permettrait une réduction du

taux de transmission de 50 % chez les patientes naïves et de 87 % chez les patientes recevant une thérapie lors de la grossesse, lors de l'accouchement et lors de la période néonatale. Compte tenu des conséquences découlant de cette chirurgie (coûts, complications possibles) et du fait que le risque de transmission du VIH demeure, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada a émis des recommandations sur le recours à cette intervention pour une population cible atteinte du VIH⁷. On devrait donc recommander une césarienne élective à partir de 38 semaines de gestation aux femmes dont la charge virale est inconnue ou détectable à plus de 50 copies/mL, qui n'ont reçu aucune thérapie antirétrovirale pendant la grossesse ou qui n'ont pas reçu une thérapie optimale (p. ex., monothérapie, problème de fidélité au traitement) ainsi qu'à celles dont le suivi médical prénatal est inconnu. Toutefois, les praticiens s'entendent pour procéder à cette chirurgie dès que la charge virale est de 500 copies/mL.

L'administration d'une prophylaxie au nouveau-né d'une mère atteinte par le VIH fait partie du traitement standard visant à prévenir la transmission du virus. La pratique courante est d'administrer de l'AZT pendant six semaines⁷. D'autres régimes posologiques s'inspirent des études rapportées au tableau I. Jusqu'en septembre 2007, les cliniques de VIH du Royal Alexandra Hospital, en Alberta, et du CHU Sainte-Justine utilisaient la triple



Cas clinique (suite et fin)

Vous constatez au dossier médical d'Aurélié que sa charge virale est de 560 copies/mL, mais vous ne disposez pas de valeur de CD4. Vous changez l'éfavirenz pour l'association lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg per os deux fois par jour. Ce dosage pourrait devoir être augmenté en fin de grossesse en fonction des taux sériques de lopinavir.

Vous rassurez la patiente sur la prise de sa thérapie durant la grossesse.

Vous lui enseignez les effets indésirables à surveiller:

- AZT/3TC: nausées, maux de tête, insomnie, fatigue; contacter le médecin si palpitations, pâleur de la peau, douleur à l'estomac, difficulté à respirer, vomissements répétés;
- Lopinavir/ritonavir: diarrhée, nausées, maux de tête, fatigue; contacter le médecin si démangeaisons intenses, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, faiblesse, selles pâles ou grasses, douleur à l'estomac.

Vous mentionnez l'importance de suivre la thérapie afin de réduire le risque de transmission qui peut être de 25 % si aucune thérapie n'est débutée, et vous l'informez qu'en raison du passage du virus dans le lait et de la possibilité de transmettre l'infection par cette voie, l'allaitement sera contre-indiqué.

Vous demandez à la revoir dans un mois afin d'effectuer un suivi de sa charge virale, ses CD4 et pour évaluer ses paramètres hématologiques, hépatiques, rénaux, pancréatiques et métaboliques.

thérapie, soit l'AZT, le 3TC et le nelfinavir, administrés pendant six semaines⁴³⁻⁴⁴. Les taux de transmission des deux centres étaient alors presque nuls. Les praticiens ont élaboré ce régime thérapeutique en se basant sur le traitement offert lors d'une exposition professionnelle accidentelle au VIH, sur la crainte grandissante de résistance à l'AZT chez le nouveau-né exposé *in utero* à cet antirétroviral et sur la nécessité d'avoir recours à une thérapie effi-

cace à la suite d'une exposition à ce virus pendant neuf mois^{7,9}. À la suite de l'avis de Pfizer et de Santé Canada sur le nelfinavir, le Centre maternel et infantile sur le sida du CHU Sainte-Justine administre l'AZT et le 3TC aux nouveau-nés de mères naïves avec une charge virale indétectable à la naissance et ajoute une dose de névirapine aux nouveau-nés de mères ayant une charge virale détectable à l'accouchement ou celles n'ayant eu aucun suivi prénatal.

Les données du PACTG rapportent que l'usage de la triple thérapie chez les nouveau-nés serait sécuritaire^{9,45}. Toutefois, on a rapporté de la toxicité mitochondriale et hématologique ainsi que des atteintes hépatiques et rénales chez des enfants infectés recevant des antirétroviraux³⁸. C'est pourquoi tout nouveau-né de mère séropositive doit être adressé vers un centre tertiaire afin d'être suivi à long terme⁴⁶. ■