

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementsida

Table des matières

I VIH : ENJEUX LIÉS À LA GROSSESSE

| | |
|---|-----------|
| A. Des chercheurs américains analysent l'innocuité de la TAR pendant la grossesse | 1 |
| B. Une étude de grande envergure donne une bonne nouvelle au sujet de l'innocuité des médicaments anti-VIH | 5 |
| C. Comprendre les risques d'hypospadias | 7 |
| D. La TAR durant la grossesse s'avère sécuritaire pour le cœur du bébé | 9 |
| E. Facteurs de risque généraux d'accouchement prématuré | 11 |
| F. Accouchements prématurés, inhibiteurs de la protéase et progestérone | 12 |
| G. Attitudes à l'égard du dépistage rapide du VIH durant le travail | 15 |
| H. Ressources sur la grossesse | 16 |

I VIH : ENJEUX LIÉS À LA GROSSESSE

A. Des chercheurs américains analysent l'innocuité de la TAR pendant la grossesse

Les combinaisons de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelées thérapies antirétrovirales ou TAR) procurent d'énormes bienfaits aux personnes vivant avec le VIH, améliorant leur survie et leur santé. Les bienfaits de la TAR sont tellement importants que les chercheurs s'attendent de plus en plus à ce que certains patients utilisant la TAR aient une espérance de vie quasi normale. Spécifiquement, les chercheurs prévoient qu'un jeune adulte qui se fait infecter aujourd'hui et qui est rapidement diagnostiqué et mis sous traitement devrait vivre jusqu'à l'âge de 80 ans, pourvu qu'il soit capable de prendre la TAR tous les jours en suivant rigoureusement les instructions, qu'il s'implique dans ses soins et qu'il n'ait pas de dépendance ou de problème de santé mentale, de co-infection ou d'autre maladie préexistante.

Face à des perspectives d'avenir si prometteuses, certaines personnes vivant avec le VIH choisissent de fonder une famille. De nos jours au Canada, il est extrêmement rare qu'un nouveau-né vienne au monde avec le VIH ou qu'il soit infecté après la naissance si les mesures suivantes sont respectées :

- counseling en planification de la grossesse auprès d'un médecin
- dépistage du VIH et counseling avant la grossesse

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

- utilisation de la TAR pendant la grossesse afin que la charge virale de la mère soit inférieure à 50 copies/ml
- visites régulières à une clinique pour recevoir soins et conseils pendant la grossesse
- utilisation de l'AZT par voie intraveineuse et, si médicalement nécessaire, la prise de médicaments additionnels par la mère pendant l'accouchement suivant les recommandations des lignes directrices canadiennes
- accouchement par césarienne (si médicalement nécessaire)
- administration au nouveau-né d'un traitement de courte durée par médicaments anti-VIH pour conférer une protection additionnelle
- utilisation d'une préparation pour nourrissons en lieu et place de l'allaitement, car le lait maternel peut transmettre le VIH
- ne pas prémâcher la nourriture du bébé lorsqu'on introduit les aliments solides; les adultes ayant à la fois le VIH et des infections buccales peuvent contaminer par inadvertance la nourriture par des traces de sang pouvant contenir du VIH; si la nourriture prémâchée est donnée au bébé, elle risque de transmettre le VIH.

Surveillance post-natale

Des chercheurs dans les pays à revenu élevé ont établi des bases de données afin de recueillir de l'information sur la santé des femmes séropositives et celle de leurs enfants. L'objectif de ces bases de données est de permettre aux chercheurs de suivre les tendances de la santé et de reconnaître toute anomalie congénitale qui pourrait survenir.

La vaste majorité des analyses de ces bases de données ont été rassurantes en ce qui avait trait à l'innocuité générale de la TAR pour le fœtus. Toutefois, des indices de la possibilité d'un risque accru d'anomalies congénitales ont émergé de certaines analyses effectuées depuis une décennie. Voici quelques précisions :

- On a constaté un risque accru d'anomalies des organes génitaux masculins (la plus courante étant l'hypospadias) chez certains bébés nés de femmes traitées par le médicament anti-VIH AZT (zidovudine, Retrovir et dans le Combivir et le Trizivir) pendant les trois

premiers mois de la grossesse. Cependant, une analyse sophistiquée a subséquemment déterminé que l'exposition à l'AZT n'avait pas causé ce problème (vous trouverez plus d'information sur l'hypospadias plus loin dans ce numéro de *TraitementSida*).

- Une augmentation du risque global d'anomalies congénitales a été constatée parmi certains bébés exposés au médicament anti-VIH éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans l'Atripla) pendant les trois premiers mois de la grossesse.

Nouveaux médicaments

Comme de nouveaux médicaments ont été homologués pour le traitement du VIH, il est nécessaire de surveiller rigoureusement leur innocuité pour le fœtus.

Des scientifiques œuvrant dans 22 cliniques américaines, aux National Institutes of Health (NIH) et à l'Université Harvard ont collaboré à une analyse de l'impact potentiel des médicaments anti-VIH et de la possibilité d'associations avec les anomalies congénitales. Dans l'ensemble, les chercheurs ont constaté que le risque d'anomalies congénitales était très faible. Ils ont toutefois trouvé un lien entre un risque accru d'anomalies congénitales et l'exposition à la combinaison suivante de médicaments anti-VIH :

- atazanavir (Reyataz) *et* ritonavir (Norvir)

Nous présentons plus loin des détails sur ce résultat et d'autres.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont revu les données de santé recueillies entre 1995 et le milieu de 2012 auprès de deux groupes de mères séropositives et de leurs enfants séronégatifs. Cette longue période est utile pour examiner les tendances possibles, surtout celles qui se produisaient à mesure que les différents médicaments anti-VIH étaient homologués. Les chercheurs se sont concentrés sur les données recueillies auprès de 2 580 enfants et de leurs mères.

Résultats généraux

Sur 2 580 enfants, 175 (près de 7 %) avaient une anomalie congénitale confirmée. Il s'agissait dans la vaste majorité d'anomalies majeures.

Les anomalies les plus courantes touchaient les muscles et/ou les os, suivis du système cardiovasculaire.

Vérification des médicaments sur ordonnance

Les médecins ont examiné l'utilisation d'autres médicaments (autres que les médicaments anti-VIH) parce que des cas d'anomalies congénitales se sont produits chez certains enfants nés de mères traitées par les médicaments en question pendant la grossesse.

Le premier trimestre de la grossesse, soit les 12 premières semaines, est une période de développement rapide pour le fœtus. Par conséquent, ce dernier est très vulnérable aux problèmes développementaux que certains médicaments (voir la liste ci-dessous) et autres facteurs risquent de causer. L'équipe américaine s'est concentrée sur les médicaments sur ordonnance suivants :

- Les antidépresseurs d'usage courant, dont le Celexa, le Prozac, le Paxil, le Zoloft, le Luvox et le Lexapro. Les chercheurs ont constaté que ces médicaments étaient rarement utilisés pendant le premier trimestre de la grossesse; environ 1 % des bébés figurant dans l'étude y avaient été exposés dans l'utérus. Sur les 30 bébés dont la mère avait utilisé l'un de ces médicaments pendant la grossesse, un seul est né avec une anomalie congénitale.
- Certains médicaments antimicrobiens, tels les antibiotiques Bactrim/Septra (triméthoprime-cotrimoxazole) et l'antiparasitaire pyriméthamine; ces médicaments avaient été utilisés par 107 femmes enceintes, dont six ont accouché d'un bébé présentant une anomalie congénitale.

Accent sur La TAR

L'équipe de recherche a réussi à trouver des dossiers médicaux détaillés concernant l'exposition potentielle de 2 517 bébés à la TAR dans l'utérus.

Le reste de cet article porte spécifiquement sur ce groupe.

Classes de médicaments spécifiques

Analogues nucléosidiques (INTI)

En général, les chercheurs n'ont pas trouvé de données associant un analogue nucléosidique *particulier* à un risque accru d'anomalies congénitales, à l'exception des médicaments suivants utilisés pendant le premier trimestre :

- AZT – associé à un risque accru d'anomalies congénitales des organes génitaux masculins (y compris l'hypospadias)
- 3TC – associé à un risque accru d'anomalies congénitales des organes génitaux masculins (y compris l'hypospadias)

La *combinaison* des deux analogues nucléosidiques suivants s'est avérée problématique à n'importe quel moment de la grossesse :

- ddI (didanosine, Videx EC) + d4T (stavudine, Zerit)

Même si cette combinaison était rarement utilisée (moins de 1 % des femmes), elle était associée à un risque huit fois plus élevé d'anomalies congénitales.

Analogues non nucléosidiques (INNTI)

Aucune association n'a été détectée entre l'utilisation de l'éfavirenz ou de la névirapine (Viramune) et la présence d'anomalies congénitales. Gardons toutefois à l'esprit que seulement 4 % des femmes enceintes figurant dans cette étude avaient utilisé l'éfavirenz, et seulement 5 % avaient utilisé la névirapine.

Inhibiteurs de la protéase au cours du premier trimestre

De nos jours au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé, on se sert de faibles doses de ritonavir (entre 100 et 200 mg/jour) pour accroître ou maintenir la concentration d'un autre inhibiteur de la protéase dans le sang lors d'un traitement contre le VIH. Lorsqu'il est utilisé de cette manière, le ritonavir est couramment appelé un agent de potentialisation.

L'utilisation de l'atazanavir dans les combinaisons suivantes pendant le premier trimestre de la grossesse était associée à une augmentation

statistiquement significative du risque d'anomalies congénitales :

- atazanavir + ritonavir
- atazanavir + ritonavir + ténofovir
- atazanavir + ritonavir + FTC (Emtriva, emtricitabine)

En général, lorsque les combinaisons ci-dessus étaient utilisées pendant le premier trimestre, elles faisaient doubler le risque d'anomalies congénitales.

En revanche, lorsque les combinaisons suivantes étaient utilisées pendant le premier trimestre, il n'y avait *pas* d'augmentation significative du risque d'anomalies congénitales :

- atazanavir + AZT
- atazanavir + 3TC

Selon les chercheurs, même si l'utilisation d'une faible dose de ritonavir avec l'atazanavir était associée à un risque accru d'anomalies congénitales, l'utilisation d'une faible dose de ritonavir avec un autre inhibiteur de la protéase, soit le lopinavir (dans le Kaletra), n'était pas liée à une augmentation significative du risque d'anomalies congénitales.

De plus, les chercheurs ont constaté que l'utilisation de l'inhibiteur de la protéase darunavir (Prezista) semblait conférer une protection contre les anomalies congénitales. Notons toutefois que seulement 54 femmes ont utilisé le darunavir pendant cette étude. Mentionnons aussi que les femmes en question utilisaient le darunavir avec une faible dose de ritonavir.

Points à retenir

1. La TAR est extrêmement utile pour aider les femmes séropositives à accoucher de bébés séronégatifs en bonne santé qui connaissent généralement un développement normal dans l'enfance. À mesure que de nouveaux médicaments anti-VIH sont introduits et que les lignes directrices et la pratique clinique évoluent, il faut faire plus de recherches pour trouver les meilleurs régimes en ce qui concerne la sécurité du fœtus.
2. Lors de la présente étude, le risque global d'anomalies congénitales frôlait les 7 % parmi les enfants nés de femmes traitées par TAR.

Ce risque est plus élevé que celui observé lors de certaines études menées auprès d'enfants nés de mères séropositives aux États-Unis et au Royaume-Uni, où les taux d'anomalies allaient de 3 % à 6 %. Une récente étude italienne examinant la période de 2001 à 2011 a permis de constater un taux d'anomalies congénitales de 3,2 % chez les enfants nés de mères séropositives.

La ou les raisons précises pour le taux global d'anomalies congénitales plus élevé dans la présente étude ne sont pas claires et méritent une évaluation approfondie de la part des chercheurs responsables de cette étude, ainsi que de la part de chercheurs indépendants.

3. L'atazanavir est largement utilisé depuis près d'une décennie dans les pays à revenu élevé. Pourtant, durant cette période, aucune autre étude n'a fait état d'une association statistiquement significative entre l'utilisation de l'atazanavir + ritonavir pendant la grossesse et la présence d'anomalies congénitales. Il est donc nécessaire que ce résultat soit confirmé par d'autres études et bases de données. En attendant une telle confirmation, on devrait considérer les résultats de cette étude comme potentiellement importants.
4. L'association découverte entre les anomalies des organes génitaux masculins et l'utilisation de l'AZT ou du 3TC dans le premier trimestre de la grossesse est intéressante. Notons, cependant, que de nombreux facteurs sont associés à un risque potentiellement accru d'hypospadias chez les nouveau-nés (sans égard au statut VIH de la mère). De plus, une étude de plus grande envergure n'a trouvé aucun lien entre l'exposition à l'AZT et au 3TC dans le premier trimestre et l'apparition subséquente de l'hypospadias. Nous examinons cette étude plus grande dans le prochain article.
5. Il est important de se rappeler que nous parlons ici d'une étude par observation. Les études de ce genre sont utiles pour trouver des associations mais ne peuvent prouver de lien de cause à effet. Autrement dit, aucune étude de ce genre ne pourrait prouver que l'atazanavir potentialisé cause bel et bien des anomalies congénitales chez certains bébés.

6. Les NIH ont récemment publié des données limitées provenant d'une étude rigoureusement conçue appelée PROMISE. Cet essai s'est déroulé dans plusieurs pays d'Afrique australe auprès d'une cohorte relativement nombreuse (3 500 mères séropositives). Les participantes ont été choisies au hasard pour recevoir l'un de plusieurs régimes. Les résultats provisoires de cette étude sont prometteurs en ce qui concerne les mères recevant une combinaison de trois médicaments anti-VIH. Il faudra cependant que les données complètes soient publiées afin que les chercheurs puissent comparer les résultats de l'étude PROMISE (en mettant l'accent sur le taux d'anomalies congénitales majeures) à ceux de l'étude par observation américaine dont nous venons de rendre compte.

Remerciement

Nous tenons à remercier Jason Brophy, MD et spécialiste des maladies infectieuses, pour ses commentaires, son expertise et son assistance à la recherche.

RÉFÉRENCES :

1. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Annals of Internal Medicine*. 2007 Jan 16;146(2):87-95.
2. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12):e81355.
3. May MT, Gompels M, Delpech V, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014 May 15;28(8):1193-202.
4. Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, et al. Comorbidity acquired before HIV diagnosis and mortality in persons infected and uninfected with HIV: a Danish population-based cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011 Aug 1;57(4):334-9.
5. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatrics*. 2014; *in press*.
6. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *Journal of Infectious Diseases*. 2013 Feb 15;207(4):612-21.
7. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012 Jun 1;26(9):1151-9.

8. Ford N, Shubber Z, Jao J, et al. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014 Aug 15;66(5):512-21.
9. Chou R, Cantor AG, Zakher B, et al. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Annals of Internal Medicine*. 2012 Nov 20;157(10):719-28.
10. National Institutes of Health. NIH-sponsored study identifies superior drug regimen for preventing mother-to-child HIV transmission. *Press release*. 17 November 2014. Available at: <http://tinyurl.com/pfkjhrv>
11. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2014*. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2014. Available at: www.APRegistry.com [accessed 19 November 2014]
12. Van de Perre P, Rubbo PA, Viljoen J, et al. HIV-1 reservoirs in breast milk and challenges to elimination of breast-feeding transmission of HIV-1. *Science Translational Medicine*. 2012 Jul 18;4(143):143sr3.
13. Ndirangu J, Viljoen J, Bland RM, et al. Cell-free (RNA) and cell-associated (DNA) HIV-1 and postnatal transmission through breastfeeding. *PLoS One*. 2012;7(12):e51493.
14. Committee on Pediatric AIDS. Infant feeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):391-6.
15. Nesheim S, Harris LF, Lampe M. Elimination of perinatal HIV infection in the USA and other high-income countries: achievements and challenges. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2013 Sep;8(5):447-56.
16. Ivy W 3rd, Dominguez KL, Rakhmanina NY, et al. Premastication as a route of pediatric HIV transmission: case-control and cross-sectional investigations. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012 Feb 1;59(2):207-12.

B. Une étude de grande envergure donne une bonne nouvelle au sujet de l'innocuité des médicaments anti-VIH

La plus grande base de données à avoir réuni de l'information sur l'innocuité de la TAR pendant la grossesse s'appelle l'Antiviral Pregnancy Registry (dorénavant appelé le Registre dans cet article). Cette base de données permet d'effectuer des analyses par observation ou de cohorte. Le Registre est situé aux États-Unis, et à peu près 78 % des cas qu'il contient proviennent de ce pays, mais il recueille aussi de l'information dans 67 autres pays, y compris le Canada, le Brésil et des pays d'Europe et d'Afrique australe. Les chercheurs affiliés au Registre ont analysé des données réunies entre 1989 et 2014. Sur les 16 646 rapports évaluables envoyés au Registre, 7 135 concernaient des cas où le fœtus

avait été exposé à la TAR pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les chercheurs responsables du Registre ont fait la déclaration suivante :

« Concernant la population globale exposée aux antirétroviraux et figurant dans ce Registre, aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales générales ou spécifiques n'a été détectée jusqu'à présent. »

Voilà une nouvelle très rassurante pour les mères séropositives et leurs professionnels de la santé.

Accent sur deux vieux médicaments

Le Registre contient des données se rapportant à un si grand nombre de grossesses et de bébés qu'il possède la puissance statistique nécessaire pour détecter une association potentielle entre de nombreux médicaments particuliers utilisés dans des régimes anti-VIH et la présence d'anomalies congénitales. La vaste majorité des médicaments utilisés par les femmes séropositives n'a pas été associée à un risque accru d'anomalies congénitales, sauf deux exceptions notables, soit :

- ddI (didanosine, Videx EC)
- nelfinavir (Viracept)

Environ 2,9 % des bébés présentaient des anomalies congénitales qui étaient potentiellement attribuables à l'exposition à ces médicaments. Cela se compare à un taux de 2,7 % dans une autre base de données. Les chercheurs affiliés au Registre ont qualifié de « modeste » cette augmentation (de 2,7 % à 2,9 %) du taux d'anomalies congénitales parmi les mères traitées par ces médicaments. Les chercheurs ont affirmé qu'« aucune tendance n'a été détectée quant aux anomalies congénitales » suite à l'exposition fœtale au ddI et au nelfinavir, et ils ne sont pas certains que l'augmentation « modeste » du taux d'anomalies congénitales associé à ces médicaments ait une pertinence clinique.

De nos jours au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé, les médecins ne prescrivent pas de façon routinière le ddI et/ou le nelfinavir parce qu'ils ont à leur disposition des médicaments plus sûrs et plus efficaces pour soigner toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris les femmes enceintes.

Évaluation de nombreux médicaments

Grâce au nombre élevé de participants inscrits, le Registre permet de détecter la possibilité d'« au moins une augmentation de deux fois du risque global d'anomalies congénitales » associé à l'exposition aux médicaments suivants dans l'utérus au cours du premier trimestre de la grossesse :

- abacavir (Ziagen et dans le Kivexa, le Trizivir et le Triumeq)
- atazanavir (Reyataz)
- darunavir (Prezista et dans le Prezcofix)
- didanosine (ddI, Videx)
- éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans l'Atripla)
- indinavir (Crixivan)
- stavudine (d4T, Zerit)

Aucun signe d'une augmentation du risque n'a toutefois été détecté.

Le Registre est également en mesure de détecter la possibilité d'« au moins une augmentation de 1,5 fois du risque global d'anomalies congénitales » associé à l'exposition aux médicaments suivants dans l'utérus au cours du premier trimestre de la grossesse :

- FTC (emtricitabine et dans l'Emtriva, le Truvada, l'Atripla, le Complera et le Stribild)
- 3TC (lamivudine et dans le Combivir, le Trizivir, le Ziagen et le Triumeq)
- ténofovir (Viread et dans le Truvada, l'Atripla, le Complera et le Stribild)
- lopinavir (dans le Kaletra)
- AZT (zidovudine, Retrovir et dans le Combivir et le Trizivir)

À l'exception de l'AZT, le Registre n'a trouvé aucun signe de la possibilité d'une augmentation du risque d'anomalies congénitales.

À propos de l'AZT

Étant donné l'indice initial concernant l'innocuité de l'AZT, l'équipe du Registre a poussé plus loin son enquête sur la possibilité d'une association entre l'exposition à l'AZT dans l'utérus et l'apparition d'anomalies des organes génitaux masculins chez les bébés. Voici leur déclaration à ce sujet :

« Le Registre conclut que les données ne révèlent pas de lien causal entre l'exposition à la zidovudine et/ou à la lamivudine et [les

anomalies congénitales des organes génitaux masculins]. La disparition du [risque accru] lors des analyses plus sophistiquées laisse croire que l'augmentation pourrait être liée à d'autres facteurs. »

Les chercheurs affiliés au Registre maintiennent leur vigilance à l'égard de l'impact de l'AZT et d'autres médicaments sur la santé du fœtus, et d'autres rapports seront publiés au fur et à mesure que les données s'accumuleront. Notre prochain article parle d'autres facteurs qui pourraient jouer un rôle dans l'hypospadias.

Remerciement

Nous tenons à remercier Jason Brophy, MD et spécialiste des maladies infectieuses, pour ses commentaires, son expertise et son assistance à la recherche.

RÉFÉRENCES :

1. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatrics*. 2014; *in press*.
2. Chou R, Cantor AG, Zakher B, et al. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Annals of Internal Medicine*. 2012 Nov 20;157(10):719-28.
3. National Institutes of Health. NIH-sponsored study identifies superior drug regimen for preventing mother-to-child HIV transmission. *Press release*. 17 November 2014. Available at: <http://tinyurl.com/pfkjhvr>
4. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2014*. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2014. Available at: www.APRegistry.com [accessed 19 November 2014]

C. Comprendre les risques d'hypospadias

Dans les articles précédents de ce numéro de *TraitementSida*, nous avons mentionné que certaines études ont permis de constater un lien possible entre l'utilisation de certains médicaments pendant la grossesse et un risque accru d'anomalies congénitales des organes génitaux masculins, soit l'hypospadias. Dans cet article, nous parlons de l'hypospadias et des résultats de recherches menées auprès de femmes séronégatives enceintes. Cette

information servira à mettre le risque d'hypospadias en contexte.

Qu'est-ce que l'hypospadias?

Chez les mâles, l'ouverture de l'urètre par laquelle l'urine sort du corps est située au bout du pénis. Cependant, dans les cas d'hypospadias, cette ouverture peut apparaître sur d'autres parties de la verge du pénis, le scrotum ou même près de l'anus. La chirurgie peut corriger ce problème chez les nouveau-nés.

Points à considérer

1. Incidence de l'hypospadias

L'hypospadias touche environ un garçon sur 300 nés de mères séronégatives. Des rapports en provenance de l'Asie de l'Est, de l'Europe occidentale et des États-Unis semblent indiquer que l'hypospadias est devenu plus courant au cours des deux dernières décennies.

Les raisons de cette tendance ne sont pas claires, mais il est possible qu'elle soit attribuable à l'amélioration du suivi des nouveau-nés, du signalement des cas et de la collecte de données en matière d'anomalies congénitales. De plus, des études laissent croire que plusieurs facteurs pourraient influencer le risque potentiel d'hypospadias, dont les suivants :

- certains médicaments
- certains produits chimiques et pesticides
- certains problèmes de santé éprouvés par les femmes enceintes et le fœtus
- gènes

Nous examinons ensuite certains de ces points.

2. Complications et enjeux liés à la grossesse

En raison de la grossesse, certaines femmes ont temporairement une tension artérielle supérieure à la normale (hypertension) et souffrent de dysfonction rénale. Ces problèmes font partie d'un syndrome appelé prééclampsie et doivent être surveillés de près, et un traitement s'avère nécessaire dans certains cas. L'hypertension pendant la grossesse peut limiter le flux sanguin vers le fœtus et restreindre potentiellement sa croissance.

Des chercheurs britanniques ont exploré la question des anomalies congénitales lors d'une

étude menée auprès de 12 821 bébés nés de femmes séronégatives entre 1998 et 2010. Ils ont constaté que l'utilisation de médicaments pendant le premier trimestre de la grossesse pour réduire la tension artérielle chez des femmes souffrant d'hypertension était associée à un risque accru d'hypospadias. Les chercheurs ont également constaté que les femmes ayant reçu un diagnostic de prééclampsie, que celle-ci ait été traitée ou pas, couraient un risque accru d'accoucher d'enfants atteints d'anomalies congénitales, y compris l'hypospadias.

Une autre étude menée aux États-Unis a permis de constater un risque accru d'hypospadias parmi les enfants nés de mères séronégatives ayant une tension artérielle supérieure à la normale, qu'elles aient été traitées pour celle-ci ou pas.

L'ensemble des résultats de ces deux études souligne le fait que les changements dans l'environnement du fœtus peuvent influencer son développement.

La recherche a également révélé que les bébés de sexe masculin qui naissent prématurément et/ou qui ont un poids insuffisant à la naissance courent un risque accru d'hypospadias. Cela pourrait être lié à une affection où le placenta, soit la connexion physique entre la mère et le fœtus qui fournit de l'oxygène et des nutriments à ce dernier tout en aidant à éliminer les déchets, ne fonctionne pas correctement. Les chercheurs ne savent pas avec certitude pourquoi cela pourrait causer l'hypospadias.

3. Médicaments anticonvulsivants

Des chercheurs australiens ont passé en revue des rapports de cas d'anomalies congénitales recensés entre 1999 et 2012 auprès de femmes traitées par médicaments anticonvulsivants. Ils ont trouvé que les femmes qui prenaient en moyenne des doses élevées du médicament valproate (acide valproïque) pendant le premier trimestre de leur grossesse couraient un risque accru d'accoucher de bébés atteints d'anomalies congénitales, et plus particulièrement l'hypospadias. Chez les femmes dont le médecin a réduit leur dose de valproate, le risque d'accoucher de bébés présentant des anomalies congénitales a diminué. L'acide valproïque peut interférer avec les hormones masculines.

4. Obésité

Plusieurs études ont permis de constater que les femmes ayant un surplus de poids important

couraient un risque accru d'accoucher de bébés de sexe masculin atteints d'hypospadias. Notons, toutefois, que tous les chercheurs ne s'accordent pas en ce qui concerne l'impact de l'obésité sur le risque d'hypospadias.

5. Gènes et environnement

L'hypospadias peut se produire chez les bébés dont les parents ont des antécédents familiaux de cette affection, ce qui laisse soupçonner un lien génétique.

Dans certains cas, les gènes en question sont en lien avec les récepteurs de l'hormone estrogène ou encore la sensibilité à l'hormone testostérone. Certains chercheurs soupçonnent qu'il existe des interactions possibles entre les gènes du fœtus et des produits chimiques ou des composés ressemblant aux hormones présents dans l'environnement.

Selon une théorie, des polluants environnementaux appelés modulateurs endocriniens ou hormonaux interagiraient avec le fœtus. En voici quelques exemples :

- PCB (diphényle polychloré)
- PCDF (dibenzofuranne polychloré)
- dioxines (dibenzo-p-dioxines ou PCDD)
- certains pesticides

L'hormone testostérone est essentielle à la formation des organes génitaux masculins. Or il est possible que certains des polluants mentionnés ou autres produits chimiques imitent l'effet de l'estrogène et compromettent le développement et la formation du pénis. Cette théorie au sujet de l'impact des contaminants environnementaux est controversée. En effet, même si les résultats de certaines expériences menées sur des animaux semblent confirmer le lien entre certains polluants et les malformations génitales, aucune preuve concluante n'a été trouvée en ce qui concerne les humains.

Point à souligner

Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementSida*, la TAR joue un rôle précieux pour aider les femmes séropositives à accoucher de bébés séronégatifs en bonne santé qui connaissent généralement un développement normal dans l'enfance.

Remerciement

Nous tenons à remercier Jason Brophy, MD et spécialiste des maladies infectieuses, pour ses commentaires, son expertise et son assistance à la recherche.

RÉFÉRENCES :

1. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatrics*. 2014; *in press*.
2. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *Journal of Infectious Diseases*. 2013 Feb 15;207(4):612-21.
3. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012 Jun 1;26(9):1151-9.
4. Chou R, Cantor AG, Zakher B, et al. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Annals of Internal Medicine*. 2012 Nov 20;157(10):719-28.
5. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2014*. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2014. Available at: www.APRegistry.com [accessed 19 November 2014]
6. Nelson CP, Park JM, Wan J, et al. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *Journal of Urology*. 2005 Oct;174(4 Pt 2):1573-6.
7. Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *International Journal of Andrology*. 2006 Feb;29(1):140-7.
8. Sharpe PM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. Best practice & research. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Mar;20(1):91-110.
9. Agras K, Willingham E, Liu B, et al. Ontogeny of androgen receptor and disruption of its mRNA expression by exogenous estrogens during morphogenesis of the genital tubercle. *Journal of Urology*. 2006 Oct;176(4 Pt 2):1883-8.
10. Giwercman YL, Kleist KE, Giwercman A, et al. Remarkably low incidence of hypospadias in Greenland despite high exposure to endocrine disruptors; possible protective effect of androgen receptor genotype. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006 May;15(5):375-7.
11. Townsend CL, Tookey PA, Cortina-Borja M, et al. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006 May;42(1):91-4.
12. van Gelder M, Van Bennekom C, Louik C, et al. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG*. 2014; *in press*.
13. Jensen MS, Anand-Ivell R, Nørgaard-Pedersen B, et al. Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiology*. 2014; *in press*.

14. Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Dillner J, et al. A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. *PLoS One*. 2012;7(9):e44767.
15. Nelson DB, Chalak LF, McIntire DD, et al. Is preeclampsia associated with fetal malformation? A review and report of original research. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014; *in press*.
16. Geller F, Feenstra B, Carstensen L, et al. Genome-wide association analyses identify variants in developmental genes associated with hypospadias. *Nature Genetics*. 2014 Sep;46(9):957-63.
17. Shih EM, Graham JM Jr. Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias. *European Journal of Medical Genetics*. 2014 Aug;57(8):453-63.
18. van Rooij IA, van der Zanden LF, Brouwers MM, et al. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case-control study. *BJU International*. 2013 Jul;112(1):121-8.
19. Marengo L, Farag NH, Canfield M. Body mass index and birth defects: Texas, 2005-2008. *Maternal and Child Health Journal*. 2013 Dec;17(10):1898-907.
20. Carmichael SL, Witte JS, Ma C, et al. Hypospadias and variants in genes related to sex hormone biosynthesis and metabolism. *Andrology*. 2014 Jan;2(1):130-7.
21. Van Zutphen AR, Werler MM, Browne MM, et al. Maternal hypertension, medication use, and hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Obstetrics and Gynecology*. 2014 Feb;123(2 Pt 1):309-17.
22. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, et al. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology*. 2013 Sep 10;81(11):999-1003.
23. Agopian AJ, Lupo PJ, Canfield MA, et al. Case-control study of maternal residential atrazine exposure and male genital malformations. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2013 May;161A(5):977-82.
24. van der Zanden LF, Galesloot TE, Feitz WF, et al. Exploration of gene-environment interactions, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias. *Journal of Urology*. 2012 Dec;188(6):2354-60.

D. La TAR durant la grossesse s'avère sécuritaire pour le cœur du bébé

Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementSida*, l'utilisation d'une combinaison de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelée TAR) et la prise d'autres mesures peuvent aider considérablement les femmes séropositives à avoir un bébé séronégatif en bonne santé.

Les chercheurs continuent de surveiller la santé des bébés nés de mères séropositives afin d'évaluer l'innocuité de la TAR. Lors d'une étude conçue

à cette fin, des chercheurs de la Wayne State University de Detroit ont collaboré avec des scientifiques d'autres régions des États-Unis pour évaluer la présence de lésions ou d'anomalies congénitales liées à la TAR chez les bébés. Il est rassurant d'apprendre que les chercheurs n'ont trouvé aucun indice de toxicité cardiaque chez les enfants nés de mères séropositives traitées par TAR pendant la grossesse. Il semble toutefois qu'ils aient découvert un signe possible de changements subtils dans l'épaisseur des chambres de pompage du cœur chez certains des enfants évalués. Cette découverte doit être considérée avec prudence pour des raisons que nous expliquerons dans cet article.

Détails de l'étude

Les chercheurs de 22 cliniques américaines qui avaient soigné des bébés nés de mères séropositives ont réuni et analysé leurs données. Ils recherchaient des liens statistiques entre les indices éventuels d'anomalies congénitales ou de dommages cardiaques et les facteurs qui auraient pu les causer. Les chercheurs ont évalué la santé cardiaque des bébés à l'aide d'échographies, soit une échographie par enfant.

Aux fins de leur étude, les chercheurs ont réuni et comparé des données recueillies entre 2007 et 2012 auprès des deux groupes de bébés suivants :

- 411 bébés séronégatifs nés de femmes utilisant la TAR
- 98 bébés séronégatifs nés de mères séronégatives

Résultats

Les chercheurs ont trouvé un indice statistique suggérant que l'exposition foetale à l'AZT (zidovudine, Retrovir et dans le Combivir et le Trizivir) ait **peut-être** causé une modification très subtile de la forme d'une partie du cœur. Le résultat net de cette trouvaille serait la suivante : le flux sanguin exercerait un stress physique légèrement plus fort sur les parois du cœur.

Points à considérer

1. Le résultat le plus important réside peut-être dans le fait que les chercheurs n'ont **pas** détecté de dommage cliniquement pertinent dans le cœur des enfants séronégatifs nés de

mères séropositives; autrement dit, le cœur des bébés fonctionnait normalement.

Les chercheurs semblent avoir découvert des changements très subtils dans le cœur des enfants, changements qui, selon les chercheurs, « pourraient être expliqués, du moins partiellement, par [l'exposition à la TAR dans l'utérus]. » Nos lecteurs devraient noter que cette déclaration des chercheurs est remplie d'incertitude; ils ne savent pas quel rôle précis la TAR aurait joué dans leurs résultats. De plus, il faut souligner qu'il s'agit ici d'une étude par observation. Les études de ce genre sont utiles pour trouver des associations entre un médicament et un résultat, mais elles ne peuvent prouver le lien de cause à effet. En d'autres mots, la présente étude ne peut discriminer entre l'effet potentiel de la TAR dans l'utérus et l'effet du VIH dans l'utérus. Il faut donc interpréter les résultats de cette étude avec prudence, et ils doivent être vérifiés par une autre étude.

2. Plusieurs facteurs sont associés à l'apparition de changements très subtils dans la forme des chambres de pompage du cœur. Par exemple, dans la présente étude, les chercheurs ont constaté que la consommation de tabac et/ou d'alcool pendant la grossesse a donné lieu aux changements suivants dans le cœur des bébés :
 - affaiblissement de la capacité de pompage du cœur
 - épaissement des parois du cœur

Ces effets se sont produits indépendamment de l'utilisation de la TAR.

De plus, à l'époque précédant l'introduction de la TAR dans les pays à revenu élevé (avant 1996), on constatait couramment une augmentation du volume du cœur des enfants infectés par le VIH. Des complications liées à l'hypertrophie du cœur et à la dysfonction cardiaque chez les enfants séropositifs ont également été signalées avant 1996.

Il est possible que d'autres causes soient à l'origine des problèmes cardiaques subtils observés dans la présente étude. Par exemple, les chercheurs américains ont laissé croire que la présence d'inflammation de faible degré dans l'utérus, déclenchée par l'infection au

VIH chez la mère, pourrait en être responsable. Des recherches précédentes menées auprès d'enfants séronégatifs nés de mères séropositives suggéraient que certains de ces enfants présentaient un taux d'inflammation élevé dans le système cardiovasculaire et ce, malgré le fait d'être nés séronégatifs.

3. Des études rigoureusement conçues sont nécessaires pour clarifier cette question. Les études de ce genre sont longues à créer et à mener et coûtent relativement cher.

RÉFÉRENCES :

1. Wilkinson JD, Williams PL, Leister E, et al. Cardiac biomarkers in HIV-exposed uninfected children. *AIDS*. 2013 Apr 24;27(7):1099-108.
2. Lipshultz SE, Williams PL, Zeldow B, et al. Cardiac effects of in-utero exposure to antiretroviral therapy in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *AIDS*. Jan 2015;29:91-100.
3. Bulterys M, Berry RJ, Watts DH. Preconception antiretroviral therapy and birth defects: what is needed? *AIDS*. 2014 Nov 28;28(18):2777-2780.

E. Facteurs de risque généraux d'accouchement prématuré

Dans l'article suivant de ce numéro de *TraitementSida*, nous parlons d'un problème hormonal qui semble faire en sorte que certaines femmes séropositives accouchent prématurément. Avant de présenter l'article en question, nous offrons quelques renseignements de base sur la prématurité.

Dans les pays à revenu élevé, la majorité des grossesses se déroule bien, et les bébés viennent au monde en bonne santé. Dans certains cas, cependant, le travail commence prématurément. En général, les bébés nés prématurément doivent recevoir des soins pointus dans un centre spécialisé de l'hôpital afin de pouvoir terminer leur développement et se préparer à la vie à l'extérieur de l'utérus sans qu'une assistance médicale constante soit nécessaire. Tous les facteurs à l'origine des accouchements prématurés ne sont pas connus, mais en voici quelques-uns qui pourraient augmenter le risque :

- diabète
- maladies du cœur
- insuffisance rénale

Les autres facteurs de risque incluent les suivants :

- élargissement prématuré du col de l'utérus (insuffisance cervicale)
- antécédents d'accouchement prématuré
- infections des voies urinaires ou une infection touchant les membranes entourant le fœtus
- prééclampsie : syndrome caractérisé par une tension artérielle supérieure à la normale et la présence d'un excès de protéine dans l'urine qui peut se produire pendant la grossesse
- mauvaise nutrition
- consommation d'alcool et de drogues, y compris le tabac
- production réduite de l'hormone progestérone

Il est important de souligner que les médecins ne sont pas toujours en mesure de cerner la cause d'un accouchement prématuré.

Progestérone

Les ovaires produisent l'hormone progestérone. Cette dernière prépare l'utérus à accueillir l'ovule fécondé. Lorsque cela se produit et que le placenta se forme (connexion physique entre le fœtus et la mère), ce dernier produit la majorité de la progestérone pendant le reste de la grossesse. La progestérone aide le fœtus à croître et le protège contre le système immunitaire de la mère. Cette protection est nécessaire parce que le fœtus en développement porte en lui un mélange de protéines dont certaines proviennent de sa mère et certaines autres d'une source étrangère, c'est-à-dire son père. D'ordinaire, le système immunitaire de la mère s'attaque à toute matière qu'il considère comme étrangère ou non maternelle. Cependant, la progestérone et d'autres hormones produites par le placenta agissent de sorte que le système immunitaire de la mère tolère le fœtus.

Des recherches menées sur des femmes séronégatives ont permis de constater que, dans certains cas, la prise de suppléments de progestérone aidait à réduire le risque d'accouchement prématuré jusqu'à 45 %.

Le prochain article rend compte d'une étude canadienne sur la progestérone et l'accouchement prématuré parmi les femmes vivant avec le VIH.

RÉFÉRENCES :

1. Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):102-6.
2. Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014 May 8;5:196.
3. Schumacher A, Poloski E, Spörke D, et al. Luteinizing hormone contributes to fetal tolerance by regulating adaptive immune responses. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2014 May;71(5):434-40.
4. Romero R, Yeo L, Chaemsaihong P, et al. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2014 Feb;19(1):15-26.
5. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014 Dec;211(6):583-595.

F. Accouchements prématurés, inhibiteurs de la protéase et progestérone

Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementSida*, au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, l'utilisation de combinaisons de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelées TAR) pendant la grossesse et la prise de mesures additionnelles aident à réduire considérablement le risque de transmission mère-enfant du VIH.

Les inhibiteurs de la protéase sont une classe de médicaments anti-VIH que l'on prescrit couramment aux femmes enceintes dans les pays à revenu élevé. De nos jours, les inhibiteurs de la protéase d'usage courant incluent les suivants :

- combinaison à doses fixes de lopinavir + ritonavir (Kaletra)
- darunavir (Prezista) + ritonavir (Norvir)
- atazanavir (Reyataz) + ritonavir

Des chercheurs de Toronto et d'ailleurs au Canada ont trouvé que « les bienfaits de la TAR l'emportent facilement sur les effets indésirables potentiels », autant pour la mère que pour le fœtus. Cependant, comme les lignes directrices sur le traitement dans les pays à revenu élevé tendent depuis quelques années à encourager toutes les personnes séropositives à commencer la TAR, peu importe leur compte de CD4+, et comme de nouveaux médicaments ont vu le jour, d'autres recherches

sont nécessaires pour aider les médecins à mieux comprendre l'innocuité de la TAR pendant la grossesse.

Certaines études ont permis de constater un risque accru des problèmes suivants durant la grossesse des femmes séropositives :

- prééclampsie : syndrome caractérisé par une tension artérielle supérieure à la normale et la présence d'un excès de protéine dans l'urine qui peut se produire pendant la grossesse
- accouchement prématuré
- nouveau-nés ayant un poids insuffisant à la naissance

La cause de ces problèmes n'est pas claire.

Recherche canadienne

Des chercheurs à Toronto ont étudié l'impact éventuel des inhibiteurs de la protéase sur la grossesse. Lors d'une série d'expériences complexes, les chercheurs ont évalué les effets de la TAR sur des cellules, des souris et des femmes enceintes. Leurs résultats portent à croire qu'un composant particulier de la TAR, soit la classe de médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs de la protéase, réduit le taux de l'hormone progestérone. Cette hormone est importante pour la croissance et la survie du fœtus. Les chercheurs prévoient mener une étude pilote sur une crème de progestérone chez des femmes séropositives enceintes utilisant des inhibiteurs de la protéase.

Études de laboratoire sur des cellules

Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules possédant la faculté de se développer de sorte à créer le placenta, les chercheurs ont étudié l'impact des médicaments anti-VIH, soit individuellement soit dans les combinaisons couramment utilisées pendant la grossesse. Les chercheurs ont évalué trois principales classes de médicaments anti-VIH, comme suit :

Analogues nucléosidiques

- AZT (zidovudine, Retrovir et dans le Combivir et le Trizivir)
- 3TC (lamivudine et dans le Combivir, le Kivexa, le Trizivir et le Triumeq)

Analogues non nucléosidiques

- névirapine (Viramune)

Inhibiteurs de la protéase

- atazanavir
- darunavir
- lopinavir
- ritonavir

De façon générale, on prend les trois principaux inhibiteurs de la protéase, soit l'atazanavir, le darunavir et le lopinavir, avec une faible dose d'un autre inhibiteur de la protéase appelé ritonavir. Cette faible dose de ritonavir a pour objectif d'accroître la concentration de l'inhibiteur de la protéase principal dans le sang et de la maintenir à un niveau élevé pendant environ 24 heures. Grâce à cette action, il est possible de prendre de nombreux régimes comportant des inhibiteurs de la protéase une seule fois par jour. Cet effet du ritonavir est en grande partie attribuable au fait qu'il entrave l'activité d'enzymes dans l'intestin et le foie qui peuvent dégrader les inhibiteurs de la protéase. Le ritonavir entrave aussi l'activité de minuscules pompes cellulaires qui tentent de chasser les substances étrangères présentes dans les cellules. On appelle le ritonavir et les autres médicaments qui agissent de façon semblable des agents de potentialisation.

Comme les inhibiteurs de la protéase sont généralement utilisés avec un agent de potentialisation, les chercheurs ont testé des combinaisons d'inhibiteurs de la protéase qui incluaient une faible dose de ritonavir.

Expériences sur des cellules

Les chercheurs ont utilisé des cellules qui se développent de sorte à créer le placenta. En général, ils ont trouvé que l'exposition aux inhibiteurs de la protéase (individuellement) réduisait la production de progestérone par la cellule. C'est l'exposition au ritonavir qui a provoqué l'effet le plus fort à cet égard. L'atazanavir et le lopinavir ont également réduit la production de progestérone. En revanche, l'exposition au darunavir n'a pas causé de réduction de la production de progestérone.

Des effets semblables ont été observés lorsque les inhibiteurs de la protéase étaient utilisés en combinaison avec le ritonavir. Les analogues nucléosidiques et les analogues non nucléosidiques n'ont pas eu d'impact sur les taux de progestérone.

Expériences sur des souris enceintes

Les chercheurs ont administré aux souris enceintes des doses d'inhibiteurs de la protéase qui donnaient lieu à des concentrations de médicaments comparables à ce qui se produit chez les femmes enceintes utilisant ces médicaments. Ils ont constaté que les régimes à base d'inhibiteur de la protéase réduisaient considérablement les concentrations de progestérone chez les souris. De plus, en faisant diminuer la concentration de progestérone chez les souris enceintes, les inhibiteurs de la protéase compromettaient indirectement la santé foetale en réduisant les chances de survie. Le corps d'une souris peut absorber un fœtus mort par un processus appelé résorption. Parmi les fœtus qui n'ont pas été résorbés, la plupart n'ont pas atteint un poids normal pendant leur séjour dans l'utérus des souris enceintes.

Il est important de se rappeler que les souris utilisées pour cette expérience ont reçu des concentrations très élevées d'inhibiteurs de la protéase (pour des souris). Par conséquent, il n'est pas étonnant qu'elles aient eu des réactions indésirables, tant sur le plan biochimique que physique. Cependant, les concentrations d'inhibiteurs de la protéase en question se situent dans la zone normale et sécuritaire pour les humains, et aucun cas de résorption foetale n'a été signalé chez des femmes enceintes séropositives traitées par inhibiteurs de la protéase.

En ce qui concerne les souris enceintes auxquelles on a donné une combinaison d'ATZ + 3TC, on n'a pas constaté de problème de progestérone, et les fœtus avaient un poids normal. Toutefois, le traitement a eu un impact sur la survie des fœtus car des cas de résorption se sont produits pour une raison que l'on ignore.

Les chercheurs ont donné des suppléments de progestérone à certaines souris enceintes recevant des inhibiteurs de la protéase. Comme conséquence, le poids des fœtus a augmenté mais n'a pas atteint les limites de la normale. De plus, certains fœtus ont continué de mourir et d'être résorbés par la mère.

Études sur des femmes

Les chercheurs ont recueilli des échantillons de sang auprès de 27 femmes séropositives enceintes, dont la plupart (22 femmes sur 27 ou 82 %) suivaient

une TAR comportant un inhibiteur de la protéase. Sur ces 22 femmes, la majorité (55 %) prenait le Kaletra (lopinavir + ritonavir). Aucune des femmes ne fumait de tabac ou ne prenait de drogues.

À des fins générales de comparaison, les chercheurs ont également suivi les grossesses de 17 femmes séronégatives.

En moyenne, toutes les femmes inscrites à l'étude en étaient à la 26^e semaine de la grossesse et avaient un âge (33 ans) et des origines ethnoraciales semblables.

En général, les bébés nés des femmes séropositives pesaient moins que les bébés nés des femmes séronégatives. Les taux d'accouchement prématuré n'étaient pas différents entre les deux groupes de femmes.

Les femmes séropositives avaient cependant tendance à avoir un taux de progestérone plus faible dans le sang (132 ng/ml), comparativement aux femmes séronégatives (180 ng/ml); cette différence est significative du point de vue statistique.

Parmi les femmes séropositives, les taux de progestérone étaient plus faibles chez celles traitées par inhibiteurs de la protéase que chez celles utilisant d'autres composants de la TAR.

Points à considérer

1. Cette étude menée à Toronto consiste en une série d'expériences complexes sur des cellules, des souris et des femmes enceintes. Les données de ces expériences semblent indiquer clairement que l'utilisation d'inhibiteurs de la protéase pendant la grossesse est liée à une baisse du taux de progestérone et à un faible poids de naissance chez le bébé.
2. La TAR améliore la santé générale des femmes séropositives et réduit considérablement le risque de transmettre le VIH au fœtus et au bébé durant l'accouchement. Cependant, la TAR à base d'inhibiteur de la protéase pourrait, dans certains cas, inciter le placenta à produire moins de progestérone et augmenter ainsi le risque d'accouchement prématuré.

3. La présente étude menée chez des femmes enceintes était une étude par observation de faible envergure, et non pas un essai clinique randomisé et contrôlé (ECRC). Il faut se rappeler qu'un ECRC nécessiterait l'inscription d'un grand nombre de femmes, sans doute dans de nombreux pays, serait complexe à mener et se déroulerait sur plusieurs années; une telle entreprise coûterait cher et nécessiterait un travail intensif. À cause des limitations des études par observation, les chercheurs ne peuvent être certains que les inhibiteurs de la protéase étaient à l'origine du faible poids de naissance observé chez les nouveau-nés des femmes séropositives.
4. Il est également possible que des problèmes immunologiques qui restent à élucider aient joué un rôle dans les résultats de grossesse observés par les chercheurs torontois chez les femmes séropositives. Notons, par exemple, que le placenta produit des hormones, dont la progestérone, qui affaiblissent légèrement le système immunitaire de la mère afin que le fœtus (qui reçoit du matériel génétique de sa mère et de son père) puisse survivre. Il est possible que les inhibiteurs de la protéase aient un impact sur l'équilibre immunologique entre la mère et le fœtus. Cela pourrait théoriquement avoir un impact sur la santé foetale et les aboutissements de la grossesse, tels qu'un faible poids à la naissance.
5. Avec le soutien du Réseau canadien pour les essais VIH (le Réseau), l'équipe de chercheurs canadiens va explorer une étude pilote portant le nom de code CTNPT 025 qui examinera l'usage de suppléments de progestérone chez les femmes séropositives enceintes. Entre autres, les chercheurs détermineront s'il est possible de recruter des femmes pour une telle étude au Canada. Pour en savoir plus à ce sujet, communiquez avec le Réseau.

Des essais cliniques menés auprès de femmes séronégatives enceintes ont permis de constater que les suppléments de progestérone pouvaient aider à réduire le risque d'accouchement prématuré dans certains cas.
6. L'absence apparente d'un effet du darunavir sur le taux de progestérone est intrigante et doit être évaluée dans le cadre d'autres études.

RÉFÉRENCES :

1. Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):102-6.
2. Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014 May 8;5:196.
3. Schumacher A, Poloski E, Spörke D, et al. Luteinizing hormone contributes to fetal tolerance by regulating adaptive immune responses. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2014 May;71(5):434-40.
4. Romero R, Yeo L, Chaemsathong P, et al. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2014 Feb;19(1):15-26.
5. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014 Dec;211(6):583-595.
6. Papp E, Mohammadi H, Loutfy MR, et al. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction. *Journal of Infectious Diseases*. 2015; in press.
7. Powis KM, Shapiro RL. Protease inhibitors and adverse birth outcomes: Is progesterone the missing piece to the puzzle? *Journal of Infectious Diseases*. 2015; in press.

G. Attitudes à l'égard du dépistage rapide du VIH durant le travail

Les chercheurs du Canada et d'autres pays à revenu élevé estiment qu'une fraction considérable des personnes ayant le VIH (environ 25 % dans ce pays, selon l'Agence de la santé publique du Canada) ignorent qu'elles sont infectées. Si l'on espère ralentir la propagation du VIH et apporter les bienfaits de la TAR à davantage de personnes, les autorités de la santé devront insister davantage sur la réduction des barrières au dépistage du VIH, au counseling connexe et à l'orientation rapide des patients vers des services de soins et de traitement.

Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementSida*, le dépistage du VIH, le counseling, l'utilisation d'une combinaison de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelée TAR) et la prise d'autres mesures peuvent améliorer la santé d'une femme séropositive enceinte et réduire considérablement le risque qu'elle donne naissance à un bébé infecté par le VIH.

Toutefois, afin qu'une femme séropositive et son fœtus puissent bénéficier de la TAR, elle doit connaître tout d'abord son statut VIH. De nombreux hôpitaux ont accueilli des femmes lors d'un stade très avancé de la grossesse ou dont le travail avait commencé qui ignoraient tout à fait leur statut VIH. Dans un tel cas, il faut effectuer un dépistage rapide du VIH afin d'aider les médecins à déterminer si des mesures sont nécessaires pour protéger le fœtus pendant et après l'accouchement.

À l'été 2011, dans le cadre d'une étude, des chercheurs du St. Michael's Hospital de Toronto ont sondé 152 femmes enceintes au sujet de leurs attitudes à l'égard de la *possibilité* et de l'*acceptabilité* de se faire tester pour le VIH pendant le travail. Les chercheurs ont signalé que près de 60 % des femmes accepteraient de passer un test de dépistage. Si ce dernier s'avérait positif, 94 % des femmes consentiraient à suivre une TAR et utiliseraient une préparation pour nourrissons pour nourrir leur bébé (rappelons que le VIH peut se transmettre par le lait maternel).

Résultats

Un total de 92 femmes ont rempli le questionnaire. Elles avaient en moyenne 30 ans, la majorité avait une éducation post-secondaire et, selon les chercheurs, « elles étaient toutes séronégatives ».

Au total, 80 % des femmes ont dévoilé qu'elles avaient déjà été testées pour le VIH (et étaient séronégatives). Soixante et onze pour cent des femmes « étaient conscientes d'avoir été testées [pour le VIH] au cours de leur grossesse actuelle ».

Les principales raisons données par les femmes pour refuser l'offre d'un test de dépistage du VIH incluait les suivantes :

- 39 % ne voulaient pas connaître leur résultat
- 29 % pensaient qu'elles éprouveraient trop de douleur pendant le travail

Les chercheurs ont constaté que les barrières au dépistage du VIH étaient centrées sur les préoccupations suivantes soulevées par les femmes :

- désapprobation de leur statut VIH dans la communauté
- réaction négative à un éventuel résultat positif de la part de leur partenaire

Les femmes qui affirmaient qu'elles ne consentiraient probablement pas au dépistage du VIH ont soulevé les préoccupations suivantes :

- elles voulaient « en savoir plus sur les bienfaits du diagnostic précoce [du VIH] »
- elles voulaient savoir pendant combien de temps elles seraient obligées d'attendre le résultat du test
- elles avaient des préoccupations concernant le processus de dépistage
- elles avaient des préoccupations concernant la confidentialité du résultat du test

Comparativement aux femmes qui ne voulaient pas passer de dépistage du VIH, les femmes qui étaient disposées à se faire tester s'intéressaient considérablement plus à faire ce qui suit :

- en apprendre plus sur les options de traitement du VIH
- en apprendre plus sur l'accès aux services de santé
- obtenir de l'aide et des conseils concernant la divulgation d'un éventuel résultat positif à son partenaire

Les chercheurs ont interrogé les femmes sur les mesures qui rendraient l'offre d'un dépistage du VIH plus acceptable. Voici quelques-unes de leurs réponses :

- si des renseignements sur le processus de dépistage étaient mis à leur disposition
- si elles recevaient un counseling personnalisé
- si elles pouvaient participer à une discussion pour en apprendre plus sur la prévention de la transmission mère-enfant du VIH

La majorité des femmes disaient qu'elles aimeraient discuter du résultat du test avec un médecin, de préférence dans un contexte privé.

Les résultats de cette étude soulignent le genre de renseignements et de counseling qui mettraient les femmes enceintes à l'aise face à l'offre d'un test de dépistage du VIH.

Points à retenir

Comme les chercheurs ont sollicité la réponse des femmes à l'idée hypothétique de passer un test du VIH, ils n'étaient pas certains de leur réponse à l'offre concrète d'un test durant le travail.

Les chercheurs admettent que leur étude « n'a pas inclus de nombreuses femmes qui seraient considérées comme des personnes à risque élevé en ce qui concerne le VIH, telles que [les femmes qui utilisent des drogues, les travailleuses du sexe] et les réfugiées originaires [de régions où le VIH est relativement courant]. »

Les résultats de cette étude sont utiles parce qu'ils pourront être utilisés pour concevoir, avec l'aide des femmes enceintes, des programmes sensibles de dépistage du VIH visant cette population.

RÉFÉRENCE :

Iqbal S, De Souza LR, Yudin MH. Acceptability, predictors and attitudes of Canadian women in labour toward point-of-care HIV testing at a single labour and delivery unit. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2014 Jul;25(4):201-6.

H. Ressources sur la grossesse

Si vous êtes enceinte ou souhaitez avoir un bébé et avez des préoccupations concernant sa santé, parlez-en à votre médecin ou infirmier.

Ressources

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

Lignes directrices canadiennes en matière de planification de la grossesse en présence du VIH

Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States

Renseignements à l'intention des femmes ayant reçu un diagnostic de VIH pendant leur grossesse

Renseignements sur la planification d'une grossesse à l'intention des femmes séropositives et de leurs partenaires

*Renseignements à l'intention des nouvelles mamans
qui sont séropositives*

*Renseignements sur la planification d'une
grossesse à l'intention des hommes séropositifs et de
leurs partenaires*

L'American Academy of Pediatrics fait une
déclaration concernant l'alimentation des
nourrissons et la transmission du VIH
– *Nouvelles CATIE*

*Prevention of vertical HIV transmission and
management of the HIV-exposed infant in Canada
in 2014 – Canadian Paediatric and Perinatal AIDS
Research Group (en anglais seulement)*

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur

Sean Hosein

Révision

RonniLyn Pustil

Traduction

Alain Boutilier

© CATIE, vol. 27, n°1
janvier 2015

ISSN 1181-7194 (imprimé)

ISSN 1927-8926 (en ligne)

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60225F

(also available in English, ATI-60225E)

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementSida

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementSida* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Actualités infobépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Un guide pratique du traitement antirétroviral

Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;

www.twitter.com/CATIEInfo

par la poste :
555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada