

Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

N° 86 NOV - DEC 99

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772



ANTIRETROVIRAUX ET GROSSESSE

Antirétroviraux et grossesse état des connaissances en 1999

Depuis les recommandations de 1998 (1), il n'y a pas eu d'innovation thérapeutique majeure amenant à modifier profondément la prise en charge des personnes infectées par le VIH (2). Cependant, dans le cadre de la prévention de la transmission materno-foetale, les résultats de plusieurs études soulèvent un difficile problème : la toxicité mitochondriale des antirétroviraux administrés pendant la grossesse. En effet, le nombre de grossesses menées à terme par des femmes infectées par le VIH a augmenté depuis la diffusion des traitements antirétroviraux. Il est, aujourd'hui, de l'ordre de 800 par an en France.

Les données acquises concernant la prévention de la transmission materno-foetale du VIH sont obtenues, d'une part, grâce à la cohorte périnatale française qui permet de suivre, depuis 1986, les nouveau-nés de mère séropositive pour le VIH (sur 5000 couples mère-enfant, 1700 ont reçu un traitement préventif de la transmission materno-foetale); et, d'autre part, grâce aux résultats de l'essai ANRS 075.

Cet essai a été mis en place en février 1997 afin d'évaluer le taux de transmission après un traitement administré pendant la grossesse, ainsi que la tolérance et les éventuelles résistances aux traitements. Ce traitement associait 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : AZT (= zidovudine, Rétrovir®) et 3TC (= lamivudine, Epivir®), le 3TC étant administré à partir de la 32^{ème} semaine chez la mère, et pendant les 6 premières semaines de vie chez le nouveau-né. L'analyse des 200 premiers couples, sur les 445 inclus, montre que le taux de transmission de l'infection est de 2.7 %.

Le relevé des effets indésirables a mis en évidence les cas de 2 nouveau-nés, non-infectés par le VIH, ayant présenté au cours des premiers mois de vie une atteinte neurologique sévère, associée à des troubles cardiaques et musculaires, d'évolution rapidement fatale. Un dysfonctionnement mitochondrial a été diagnostiqué (3).

Par la suite, d'éventuels autres cas d'atteinte mitochondriale ont été recherchés dans la cohorte périnatale. Six cas ont alors été recensés : 4 après exposition à l'AZT seul, 2 après AZT + 3TC. Parmi ces 6 enfants, non contaminés par le VIH, 3 ont actuellement peu de signes cliniques mais présentent des anomalies biologiques (acidose lactique, hépatite, pancréatite) associées à des anomalies d'imagerie (IRM, électro-rétinogramme).

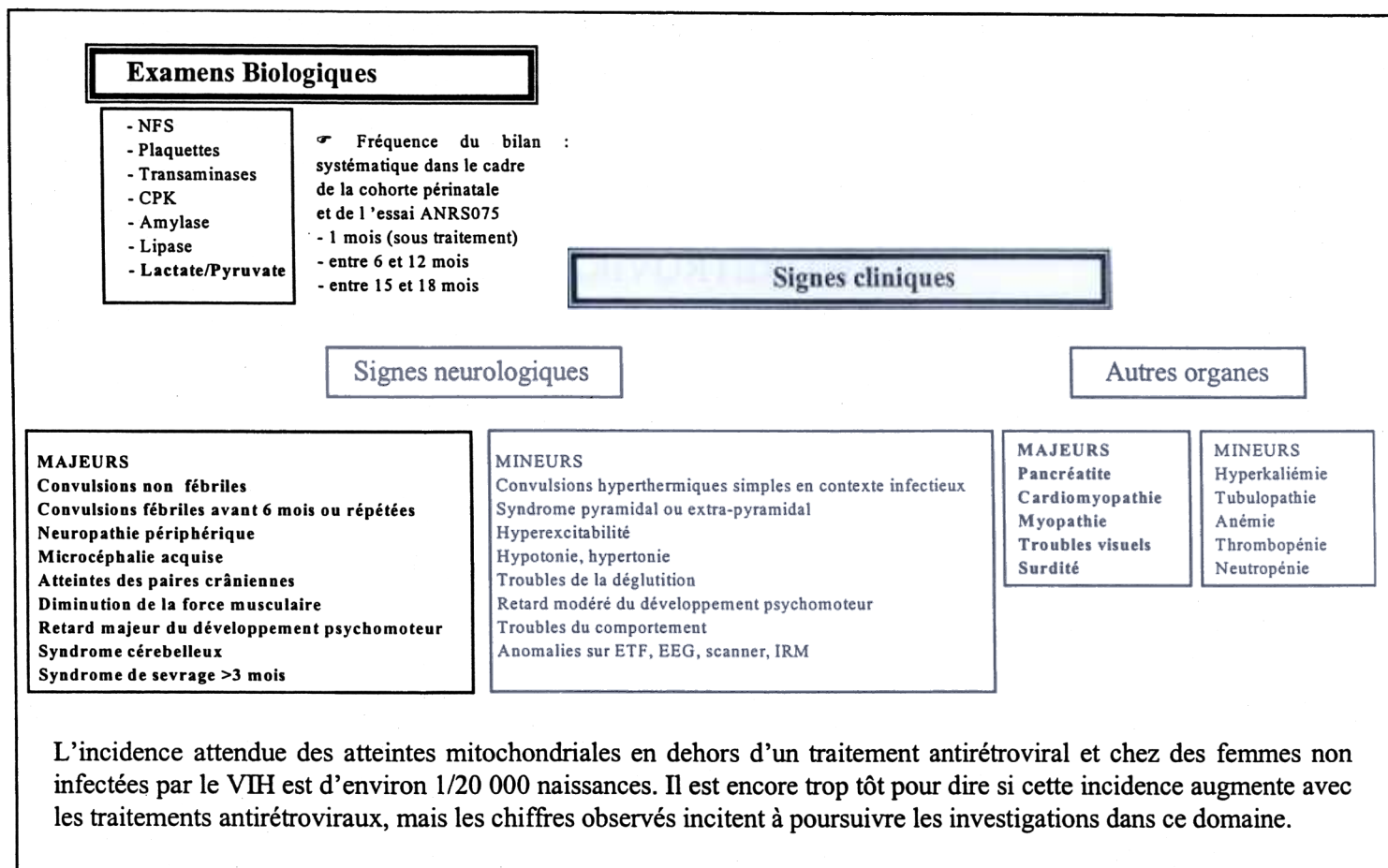
Selon les données d'expérimentation animale, l'AZT, incorporé dans l'ADN mitochondrial, peut prédisposer à un risque de mutagénèse et de cancérogénèse (4). Une autre équipe montre que l'AZT administré durant la gestation entraîne des anomalies mitochondriales chez le fœtus (5).

D'autres études plus approfondies sont en cours ; le rôle des analogues nucléosidiques est évoqué dans la survenue d'une pathologie mitochondriale chez les nouveau-nés de mères traitées. Mais, actuellement, aucune relation causale entre l'administration d'antirétroviraux lors de la grossesse et la survenue de pathologies mitochondriales n'est établie.

Il faut rappeler que le diagnostic des mitochondriopathies est difficile, et qu'un suivi à distance est indispensable. Un algorithme de repérage des atteintes mitochondriales a donc été établi : la présence d'une acidose lactique et/ou d'une symptomatologie neuro-sensorielle même fruste sont considérées comme des signes majeurs de suspicion.

Devant un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et/ou d'imagerie, il faut proposer une exploration mitochondriale sur lymphocytes et surtout une biopsie musculaire (6).

Tableau 1 : Examens biologiques et signes cliniques guidant le repérage des atteintes mitochondriales



Recommandations françaises actuelles pour la prise en charge de la grossesse.

Depuis que l'efficacité de l'AZT a été démontrée en 1994, montrant une réduction de la fréquence de l'infection chez les nouveau-nés passant de 14    5 %, il existe une indication formelle de traitement antirétroviral en cas de grossesse (7).

La prise en charge de la grossesse se fera de manière individualisée car elle dépend du bilan clinique, immunologique, virologique et du rapport bénéfice-risque pour la femme et l'enfant.

Le risque de transmission materno-foetale est corrélé à l'importance du déficit immunitaire et à la charge virale de la mère, mais il n'existe pas de valeur seuil au-dessous de laquelle ce risque n'existe pas. Il est désormais établi que la plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance. Depuis cette année, il est recommandé de ne débuter la prophylaxie antirétrovirale qu'au début du troisième trimestre, ce qui permet de limiter la durée d'exposition in utero aux antirétroviraux.

☞ *Chez une femme ne nécessitant pas un traitement antirétroviral dans l'immédiat*
 (lymphocytes CD4 > 500/mm³ et ARN-VIH < 30 000 copies/ml)

L'administration d'AZT se fera selon le schéma décrit dans le tableau 2.

A noter dans ce cas de figure : la prescription d'une bithérapie prophylactique par inhibiteurs nucléosidiques peut néanmoins être envisagée dans des situations particulières. Seule l'association AZT + 3TC a fait l'objet d'une évaluation chez la femme enceinte.

Une étude récente menée, en Ouganda, montre une forte réduction de la transmission materno-foetale par l'administration de névirapine (VIRAMUNE[®]) en dose unique au moment de l'accouchement. Cette méthode a l'avantage de n'exposer l'enfant qu'à une très courte période de traitement, qui, de plus, n'est pas un analogue nucléosidique et dont la toxicité mitochondriale pourrait être réduite. L'administration courte a également l'avantage de ne pas induire l'émergence de résistance virale, contrairement à ce que l'on voit lors des traitements par zidovudine ou lamivudine, mêmes associés.

Tableau 2

Période de traitement	Forme galénique de l'AZT	Posologie d'AZT	Début du traitement	Fin du traitement
Grossesse	Gélule à 100 mg	100 mg 5 fois par jour	Au-delà de la 32ème semaine d'aménorrhée	A l'accouchement (relais par perfusion)
Accouchement Voie basse ou Césarienne	Solution injectable à 200 mg/20ml idem	Dose de charge : 2 mg/kg pendant 1 heure Puis dose d'entretien : 1 mg/kg/heure idem	Dès l'entrée en travail ou en début de déclenchement (membranes intactes) 4 h avant l'intervention	Jusqu'au clampage du cordon idem
Nouveau-né Voie orale ou Perfusion (si voie orale impossible)	Solution buvable à 10 mg/ml Solution injectable à 200 mg/20 ml	2 mg/kg 4 fois/jour soit 8 mg/kg/j 1.5 mg/kg 4 fois /jour soit 6 mg/kg/j en perfusions d'au moins 30 minutes	Dans les 12 h qui suivent la naissance idem	6 semaines de vie révolues Jusqu'au relais voie orale

Chez une femme nécessitant un traitement antirétroviral

Chez une femme déjà traitée

Le choix des médicaments doit être conforme aux règles habituelles de prescription (observance, tolérance, efficacité virologique)

✓ Si le déficit immunitaire est peu sévère et reste stable (300 à 500 CD4/mm³) et la charge virale peu élevée (10 000 à 30 000 copies/ml) : l'indication maternelle peut être différée. Le traitement préventif de la transmission materno-foetale sera alors débuté selon le schéma habituel (cf tableau 2).

✓ Si le déficit immunitaire est sévère (CD4 < 350/mm³) et la charge virale > 30 000 copies/ml : l'indication antirétrovirale est certaine. Le traitement mis en place doit être optimal pour la mère et doit éviter les médicaments connus pour leur embry-foeto-toxicité : ddC (Zalcitabine = HIVID®) et éfavirenz (SUSTIVA®). L'AZT doit être inclus dans l'association en raison de son efficacité prouvée dans la prévention de la transmission materno-foetale. Avec la mise en évidence de la toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, sans toutefois pouvoir l'affirmer aujourd'hui, on ne peut exclure un risque plus élevé si plusieurs molécules de cette classe sont associées. Il faut souligner également que les données cliniques ne permettent pas actuellement de choisir, dans l'arsenal thérapeutique restant, les molécules les plus adaptées à la grossesse.

- le traitement reçu est efficace et bien toléré : il n'est pas justifié de le modifier sauf si l'association comporte des molécules contre-indiquées pour leur embry-foeto-toxicité : ddC et éfavirenz.

- le traitement reçu est inefficace : une modification est souhaitable, mais doit être discutée au cas par cas en fonction des antécédents thérapeutiques, des possibilités immédiates de modification et des traitements dont la mise à disposition est prévue à moyen terme.

Quel que soit le traitement reçu par la mère, l'administration d'AZT est indispensable au moment de l'accouchement et la prise en charge du nouveau-né est identique au protocole présenté dans le tableau 2.

Les études récentes consacrées à la césarienne convergent vers un rôle prophylactique net dans la diminution de la transmission, à condition qu'il s'agisse d'une césarienne effectuée avant la rupture des membranes et selon une technique permettant de diminuer le contact entre l'enfant et le sang maternel.

En conclusion, ces données conduisent à recommander pour la prévention de la transmission materno-foetale du VIH de :

- ne recourir qu'à la zidovudine en monothérapie, éventuellement associée à une césarienne programmée
- limiter les bi - ou trithérapies durant la grossesse aux femmes nécessitant un traitement antirétroviral
- d'informer toute femme enceinte ou en âge de procréer, traitée ou devant l'être, du risque potentiel de toxicité des traitements pour l'enfant.

Néanmoins, devant l'absence d'examen complémentaires simples et fiables, l'analyse au cas par cas reste la règle. Il faut donc déclarer tout effet indésirable survenant chez la mère ou chez l'enfant exposés aux antirétroviraux, qui doivent être suivis au long cours, dans le cadre de l'enquête périnatale française.

Céline GREBEAUX, Interne - Pharmacovigilance - Cédric ARVIEUX, PH - Clinique des Maladies Infectieuses

Références bibliographiques

1. Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH (rapport 1998, sous la direction du Pr Jean Dormont - Ministère de l'Emploi et de la Solidarité) Secrétariat d'Etat à la Santé, Médecine-Sciences Flammarion.
2. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH (rapport 1999, sous la direction du Pr JF Delfraissy - Ministère de l'Emploi et de la Solidarité) Secrétariat d'Etat à la Santé, Médecine-Sciences Flammarion.
3. Blanche S et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal zidovudine administration. *Lancet* 1999; 354 : 1084-9.
4. Olivero OA et al; Incorporation of zidovudine into leukocyte DNA from HIV -1 positive adults and pregnant women, and cord blood from infants exposed in utero. *Aids* 1999; 13 : 919-25.
5. Gershenson M. et al. Fetal mitochondrial dysfunction in erythrocytes patas monkeys exposed in utero to zidovudine. Poster 217. In 2nd conference on global strategies for the prevention of HIV transmission from mothers infants. Montréal, 1999.
6. Communiqué de presse de l'AFSSAPS du 21.04.99.
7. Connor E.M., Sperling R.S. et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331 : 1173-80.

NOUVELLES MODALITES D'ADMINISTRATION DES HYDROXYETHYLAMIDONS

L'Elohès® : Hydroxyéthylamidon Soluté de remplissage vasculaire

Avec les gélatines, les dextrans et les albumines humaines, les hydroxyéthylamidons (HEA) constituent un groupe important de médicaments pour le traitement des défaillances circulatoires aiguës et l'hémodilution normovolémique. Les HEA assurent un remplissage vasculaire supérieur au volume perfusé. Ils sont dégradés par l'alpha-amylase, puis éliminés par voie rénale.

Les HEA peuvent être classés en fonction du poids moléculaire, de la concentration, du degré de substitution (nombre moyen de groupes hydroxyéthyléthers par unité de glucose) et du ratio C2/C6 (position des groupes hydroxyéthyléthers sur les carbones C2 ou C6, l'hydroxylation en C2 offrant la plus grande résistance à la dégradation enzymatique).

Parmi ceux-ci, l'hydroxyéthylamidon 200 000 - ELOHES® - est un dérivé hautement substitué, à élimination lente (rapport C2/C6 élevé).

Une enquête nationale de pharmacovigilance concernant l'ELOHES® a permis de mettre en évidence les points suivants :

- 12 cas de troubles de l'hémostase dans le cadre du traitement des vasospasmes secondaires à une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme. Ils se sont manifestés dans 8 cas par une maladie de Willebrand acquise avec complications hémorragiques neurologiques (6 cas/8), d'évolution fatale dans 3 cas. Les 4 autres cas sont des hématomes avec allongement du TCA et perturbation du bilan de l'hémostase sans signe clinique.

- 9 cas de surcharge des cellules de Küpffer chez des patients où l'ELOHES® a été utilisé de façon itérative (6 patients avaient des antécédents de cirrhose). Des microvacuoles, pouvant correspondre à une accumulation d'hydroxyéthylamidon, ont été retrouvées dans le cytoplasme des cellules de Küpffer; l'hyperplasie était accompagnée ou non d'une obstruction des sinusoides. Cela s'est traduit cliniquement par une altération de l'état général et un dysfonctionnement hépatique, pouvant aggraver une hypertension portale.

Les accidents notifiés en France étaient tous liés à l'utilisation d'ELOHES®. Les nouvelles modalités d'administration des HEA commercialisés en France sont décrites dans le tableau suivant:

DCI	HEA 200 000		HEA 250 000
Spécialités	ELOHES®	HEAFUSINE®	LOMOL®, HESTERIL®
TSM (1)	0.60 - 0.66	0.50	0.43 - 0.55
Posologie	≤ 33 ml/kg/j	≤ 33 ml/kg/j	≤ 33 ml/kg/j
Dose maximale	80 ml/kg	ND	ND
Surveillance biologique (2)	OUI	Seulement SI : - durée > 4 jours - dose cumulée > 80ml/kg	
Durée du traitement	≤ 4 jours	Pas de limitation de durée	
Contre indications	-troubles de l'hémostase -hémophilie -maladie de Willebrand connue ou suspectée -insuffisance hépatique sévère -insuffisance rénale chronique, en cours d'hémodialyse	-troubles de l'hémostase -hémophilie -maladie de Willebrand connue ou suspectée -insuffisance rénale chronique, en cours d'hémodialyse	

ND : non déterminé

(1) : TSM : taux de substitution molaire correspondant au rapport molaire des radicaux hydroxyethyl sur les molécules de glucose

(2) : la surveillance du TCA et du cofacteur de la ristocétine est impérative, éventuellement du facteur VIIIc. Cette surveillance doit être renforcée si le patient reçoit par ailleurs un traitement pouvant retentir sur l'hémostase ou s'il appartient au groupe sanguin O.

Céline GREBEAUX, Interne - Pharmacovigilance

Références bibliographiques:

- Communiqué de presse de l'AFSSAPS du 21.04.99.
- Mini Dossier du CNHIM - septembre 1999 - N°3, p 1-3.
- Martindale 31^{ème} Edition Pentastarch, p 768-9.
- Dictionnaire Vidal 1999.

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE, L. AUGEREAU Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES
H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES ☎ 02.99.28.43.63
A aussi participé à la rédaction de ce numéro : Dr P. SEGUIN, Réanimation Chirurgicale CHU RENNES.
Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419
2 rue de l'Hôtel-Dieu 35064 RENNES CEDEX
☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10