

MEMOIRE DE MASTER 2 « RECHERCHE EN SANTE PUBLIQUE »

FILIERE EPIDEMIOLOGIE

UNIVERSITE PARIS SUD 11

**« Réponse au traitement antirétroviral initié pendant ou en dehors de la grossesse
chez des femmes infectées par le VIH. »**

Auteur : Antoine Rachas

Laboratoire d'accueil : CESP 1018 – Equipe « Epidémiologie du VIH et des IST », Université Paris
Sud 11.

Directrices de stage : Laurence Meyer et Josiane Warszawski

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mes directrices de stages Laurence Meyer et Josiane Warszawski pour leur soutien et leur encadrement rigoureux, ainsi que toute l'équipe 4 du CESP 1018 pour le travail de coordination, saisie, data management, monitoring et appui technique sans lequel cette étude n'aurait pu être réalisée et particulièrement Jérôme Le Chenadec, Camille Legeai, Rémonie Seng, Naima Bouallag, Jean-Paul Teglas, Laurent Tran, Paulette Huynh et Leila Ouzrout qui m'ont directement aidé dans la réalisation de ce projet.

Ce travail a été financé par une bourse de Master attribuée par la Fondation pour la Recherche Médicale.

ABREVIATIONS

cART : Traitement antirétroviral combiné

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteur de protéase

SA : Semaines d'aménorrhée

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

RESUME

CONTEXTE

Les recommandations actuelles en matière de prévention de la transmission mère-enfant du VIH préconisent de traiter toutes les femmes pendant la grossesse en visant l'indétectabilité de la charge virale à l'accouchement. Avec les seuils de détection actuels, cela revient à avoir une charge virale inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement. Or les femmes qui initient un traitement pendant la grossesse ont une durée médiane de traitement de 3 mois alors qu'en dehors de la grossesse l'objectif de 50 copies/ml après initiation du traitement antirétroviral est fixé à 6 mois. Nous avons comparé la réponse au traitement antirétroviral initié pendant ou en dehors de la grossesse.

METHODES

Les données sont issues de trois cohortes multicentriques françaises de sujets infectés par le VIH (EPF, COPANA et PRIMO). L'efficacité virologique (charge virale <50 copies/ml) à 1, 3 et 6 mois de traitement a été comparée entre les femmes initiant un premier traitement antirétroviral puissant (de type cART) en dehors de la grossesse et pendant la grossesse selon le terme gestationnel à l'initiation du traitement en semaines d'aménorrhées (SA) (<15 SA, 15-25 SA, 26-31 SA). Le traitement est initié plus tardivement pendant la grossesse lorsque le statut immuno-virologique est meilleur. Une analyse multivariée par régression logistique a permis d'ajuster sur la durée de traitement, la charge virale initiale, le nombre de CD4 initial, l'âge, l'origine géographique et la vie en couple. Les pentes de remontée des CD4 ont été comparées par des modèles linéaires mixtes.

RESULTATS

L'analyse a inclus 891 femmes naïves d'antirétroviraux. La proportion de charges virales <50 copies/ml était plus élevée à 1 mois chez les femmes initiant le traitement entre 26 et 31 SA, mais comparable pendant et en dehors de la grossesse à 3 mois (60%) et à 6 mois (plus de 80%). Néanmoins, après ajustement sur la charge virale initiale, la proportion de charges virales <50 copies/ml à M3 et M6 tendait à être moins élevée chez les femmes enceintes que non enceintes. Les autres facteurs d'ajustement ne modifiaient pas les résultats.

CONCLUSION

Le facteur le plus limitant est probablement le temps imparti pour atteindre l'indétectabilité à l'accouchement, qui est insuffisant dans les conditions de recommandations actuelles de prévention de la transmission mère-enfant du VIH. On ne peut exclure cependant que d'autres facteurs, notamment les effets indésirables, diminuent la réponse au traitement pendant la grossesse.

1. Introduction

1.1. Contexte

Les progrès thérapeutiques dans le domaine des traitements contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont permis une diminution considérable du taux de transmission mère-enfant du VIH dans les pays à revenus élevés, passant de 20% en 1994 à moins de 1% en 2009 pour les femmes bénéficiant d'un traitement antirétroviral combiné [1, 2]. Toute femme enceinte infectée par le VIH devrait donc recevoir un traitement antirétroviral pendant la grossesse, mais le moment de son introduction dépend de la présence ou non d'une indication pour la santé de la patiente : CD4 <500/mm³ (<350/mm³ jusqu'en 2009), antécédent(s) de pathologie(s) classant SIDA, charge virale supérieure à 100 000 copies/ml, co-infection par le VHB ou le VHC ou une décroissance spontanément rapide des lymphocytes CD4 [3].

Les patientes ayant une de ces indications et n'étant pas sous traitement avant la conception doivent débiter le traitement antirétroviral dès que possible [3]. Il s'agit souvent de femmes pour lesquelles la grossesse est la circonstance de diagnostic de l'infection par le VIH.

Lorsqu'une femme enceinte n'a pas d'indication pour sa propre santé, il est recommandé d'initier le traitement au début du troisième trimestre, au plus tard à 26 semaines d'aménorrhées (SA) voire plus tôt (à partir de 14 SA) en cas de facteurs de risque d'accouchement prématuré [3].

Le choix des traitements à initier en cours de grossesse, en partie empirique en raison du faible nombre d'essais thérapeutiques menés dans cette population, est plus limité qu'en dehors de la grossesse en raison du risque de tératogénicité et des effets secondaires, souvent mal connus. Actuellement, il est recommandé de prescrire en première intention un traitement antirétroviral combiné (cART) comprenant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase (IP) boosté par une faible dose de ritonavir [3]. En dehors de la grossesse il est aussi possible de commencer par deux INTI associés à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Le contrôle de la charge virale à l'accouchement est un facteur majeur de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Des résultats récents ont montré que le risque diminue encore lorsque ce contrôle est atteint plus précocement dans la grossesse [4]. Cependant, cette notion de « contrôle » virologique est mal définie dans les recommandations d'experts. Dans les recommandations 2010, il est indiqué que « l'objectif d'une charge virale indétectable est important d'un point de vue pragmatique. » [3], mais les seuils d'indétectabilité ont baissé au cours du temps avec l'amélioration des techniques et le seuil à atteindre n'est pas explicitement indiqué. On retrouve également ce flou dans la définition de l'objectif virologique au niveau international. Une césarienne programmée est recommandée à titre de prévention de la transmission mère-enfant lorsque la charge virale est mal contrôlée à l'accouchement, mais le seuil de définition du contrôle virologique varie de 50 copies/ml au Royaume-Uni [5] à 400 copies/ml en France [3] et 1000 copies/ml aux Etats-Unis [6].

En dehors de la grossesse, l'objectif virologique est au contraire clairement précisé dans les dernières recommandations : la charge virale doit être inférieure à 50 copies/ml à 6 mois de traitement et pour cela, on considère qu'elle doit avoir baissé de $2 \log_{10}$ copies/ml à 1 mois et être inférieure à 400 copies/ml à 3 mois [3]. Pour les sujets débutant un traitement avec une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml, on tolère un délai de 12 mois pour atteindre une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

La détection de concentrations d'ARN-VIH de plus en plus faibles grâce à des méthodes de mesure toujours plus performantes conduit à une exigence croissante des cliniciens vis-à-vis du contrôle de la charge virale à l'accouchement, sans que l'on ait la preuve formelle d'une meilleure efficacité sur la transmission mère-enfant du virus. Des études menées dans l'Enquête Périnatale Française (EPF) ont montré des taux de transmission bas (autour de 0,6%) que l'on prenne un seuil à 400, 200 ou 50 copies/ml, aucun seuil ne permettant d'obtenir un risque nul [7]. Le risque de transmission augmente surtout lorsque la charge virale à l'accouchement dépasse 10 000 copies/ml : 1,3% entre 1000 et 10 000 copies/ml et 7,3% au delà de 10 000 copies/ml. Si l'atteinte de l'objectif d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml semble possible pour la plupart des

femmes dont la charge virale est déjà contrôlée sous traitement antirétroviral avant le début de la grossesse, il n'est pas évident que ce soit le cas pour les femmes qui initient le traitement pendant la grossesse, pour lesquelles le délai entre l'introduction du traitement et l'accouchement n'est que de 3 mois en médiane [8].

En dehors de la grossesse, de nombreuses études (pour l'essentiel des essais cliniques) ont été publiées sur la cinétique précoce de la charge virale après initiation d'un traitement antirétroviral, mais incluaient souvent des hommes et des femmes. La plupart de ces études montre une réponse à 6 mois de l'ordre de 80% d'indéteçtabilité, avec des définitions et des seuils de détection variables d'une étude à l'autre. En 2008 dans l'essai ARTEMIS [9], qui comparait l'efficacité et la tolérance de deux cART contenant des IP boostés, environ 45% des sujets atteignaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 3 mois de traitement et près de 80% à 6 mois. Il faut noter que ces résultats étaient obtenus dans des conditions de prise en charge expérimentales, dans un échantillon très sélectionné et avec des molécules très puissantes. Dans l'étude observationnelle CANOC au Canada [10] portant sur la période 2000-2008, l'efficacité virologique était atteinte en médiane en 4,5 mois, chez des hommes et des femmes naïfs d'antirétroviraux à l'inclusion. A 6 mois de l'initiation du traitement antirétroviral, l'efficacité virologique (définie par deux charges virales successives inférieures à 50 copies/ml) était atteinte par 77% des femmes.

Chez les femmes enceintes, le niveau de charge virale atteint à l'accouchement a été largement étudié. Une charge virale inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement n'était observée que chez 65% des femmes ayant initié un cART pendant la grossesse dans la cohorte EPF [8] et 73% dans la European Collaborative Study [11]. En revanche, 83% des femmes atteignaient un seuil à 200 copies/ml à l'accouchement dans la cohorte EPF [8]. En 2008, dans la Swiss HIV Cohort Study [12] le risque d'échec virologique (défini par au moins une charge virale supérieure à 1000 copies/ml) tendait à être plus faible chez les femmes enceintes que les femmes non enceintes, mais les femmes sous traitement en début de grossesse n'avaient pas été exclues de l'analyse, 75% d'entre elles ayant déjà une charge virale inférieure à 50 copies/ml avant le début de la grossesse. En

dehors de cette étude, aucune, à notre connaissance, n'a mené une comparaison de la réponse virologique du traitement antiVIH chez des femmes enceintes et non enceintes. En outre, peu d'études se sont intéressées à l'évolution de la charge virale en cours de grossesse.

Plusieurs facteurs directement ou indirectement liés à la grossesse peuvent influencer la réponse immuno-virologique au traitement antiVIH. Les femmes infectées par le VIH représentent une population particulièrement vulnérable, en grande partie migrante d'Afrique sub-saharienne, ayant une situation sociale souvent précaire et dont le statut VIH est rarement révélé à l'entourage, ce qui peut compliquer l'observance thérapeutique ; la grossesse à cet égard pourrait constituer un facteur aggravant lorsqu'elle est l'occasion de la découverte de l'infection, ou au contraire une motivation supplémentaire d'observance pour protéger l'enfant de la transmission du VIH [13, 14]. Par ailleurs, une diminution significative des concentrations plasmatiques de certains antirétroviraux (indinavir, nelfinavir, lopinavir/r) a été mise en évidence au troisième trimestre de grossesse [15-23]. Chez la femme enceinte, la littérature rapporte enfin une augmentation du risque d'acidose lactique, de stéatose hépatique et de pancréatite liées aux nucléosides, d'hépatotoxicité et des réactions immuno-allergiques liées à la névirapine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) [24-31]. Cependant ces études n'incluaient pas de groupe contrôle de femmes non enceintes.

A l'inverse, certaines femmes enceintes sont traitées sans indication pour leur propre santé ; leur bon statut immuno-virologique pourrait contribuer à une meilleure réponse au traitement.

Chez les femmes enceintes, un objectif virologique trop strict en regard du temps imparti pour l'atteindre avant l'accouchement risque d'inciter à l'intensification thérapeutique (initiation plus précoce, posologie plus élevée, molécules plus puissantes). Cette intensification n'est pas nécessairement anodine, du point de vue de la survenue d'effets indésirables maternels, foétaux et ultérieurement pour les enfants exposés à des fortes doses d'antirétroviraux in utero [32]. Une augmentation notable de la prématurité a été observée chez les femmes enceintes séropositives pour le VIH, parallèlement à la diffusion des antirétroviraux puissants, trois à quatre fois plus fréquente qu'en population générale [33, 34]. Des pathologies neurologiques graves liées à une

dysfonction mitochondriale potentiellement liée aux expositions in utero aux inhibiteurs nucléosidiques [30], et divers anomalies des lignées hématologiques [35] ont été rapportées chez des enfants non infectés par le VIH.

Au total, peut-on raisonnablement espérer attendre chez des femmes initiant un traitement antiVIH en cours de grossesse selon les recommandations thérapeutiques actuelles, un objectif de charge virale inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement, objectif fixé hors grossesse à 6 mois de traitement ?

1.2. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer en quoi la grossesse :

- peut constituer un élément favorisant ou, au contraire, un obstacle à la réponse au cART
- peut favoriser, chez les femmes initiant un cART, la survenue d'effets indésirables à court terme susceptibles de limiter cette réponse ou d'inciter à la prudence dans une éventuelle décision d'intensification thérapeutique

Ce mémoire s'est concentré sur le premier objectif. Nous avons comparé, chez des femmes naïves de traitement antiVIH enceintes et non enceintes, l'efficacité virologique et la remontée du nombre de lymphocytes CD4 à court terme (6 premiers mois), en tenant compte du contexte à l'initiation du cART, notamment sociodémographique, immuno-virologique et les molécules prescrites en première intention. La deuxième partie de l'étude sera menée ultérieurement.

2. Matériel et méthodes

2.1. Populations sources

Les données proviennent de trois cohortes nationales prospectives multicentriques françaises : ANRS CO-01/CO-11 EPF (Enquête Périnatale Française), ANRS CO-09 COPANA (Cohorte de Patients Non traités par Antirétroviraux à l'inclusion) et ANRS CO-06 PRIMO (cohorte de PRIMO-infections), toutes trois coordonnées par la même équipe INSERM et implantées au sein des mêmes réseaux de cliniciens spécialistes du VIH.

2.1.1. EPF (ANRS CO-01/CO-11)

Il s'agit d'une cohorte de 11 464 femmes enceintes infectées par le VIH (16 182 grossesses) incluses au plus tard à l'accouchement entre 1985 et 2010, dont le diagnostic était connu avant la grossesse ou découvert à cette occasion. Elle couvre environ 70% des accouchements de femmes enceintes séropositives pour le VIH accouchant en France.

2.1.2. COPANA (ANRS CO-09)

Entre 2004 et 2008, 800 patients ayant un diagnostic d'infection par le VIH-1 récent, datant de moins d'un an, et naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion, ont été incluses dans cette cohorte, dont 236 femmes. Parmi elles, 167 ont initié un traitement antiVIH au cours du suivi.

2.1.3. PRIMO (ANRS CO-06)

Depuis 1996, 1291 patients dont 189 femmes ont été inclus au moment de leur primo-infection par le VIH (moins de 3 mois après la date estimée de la contamination). Parmi les 189

femmes, 27 ont initié un traitement antiVIH à distance de la primo-infection (plus de 6 mois de l'inclusion).

Les femmes suivies dans COPANA ou PRIMO mais initiant le traitement cART à l'occasion d'une grossesse ont été considérées dans le groupe des femmes enceintes (n=18).

2.2. Critères d'inclusion et de non inclusion

La sélection des sujets est décrite dans le diagramme de ventilation (figure 1). Les recommandations thérapeutiques ont considérablement évolué en 20 ans. Nous avons donc défini des critères d'inclusion et de non inclusion pour restreindre l'analyse à un échantillon de femmes dont le diagnostic a eu lieu après 2002, ayant eu ainsi accès à une prise en charge thérapeutique et à des techniques de suivi virologique comparables au cours de la période d'étude.

- Critères d'inclusion :
 - Femmes de moins de 45 ans
 - Infection par le VIH-1 diagnostiquée entre 2003 et 2010
 - Initiant pour la première fois un traitement antirétroviral
 - cART prescrit en première ligne
- Critères de non inclusion :
 - Début du traitement à plus de 32 SA pendant la grossesse. Il s'agit de situations particulières de diagnostic et de prise en charge très tardives survenant dans des contextes difficiles pour lesquelles il est déjà connu que l'objectif virologique n'est pas souvent satisfait (n=69).
 - Début du traitement à moins de 6 mois de la primo-infection (n=53)
 - Les femmes de COPANA et PRIMO pour lesquelles il n'était pas possible d'établir avec certitude si le traitement avait été débuté pendant une grossesse ou en dehors (date de dernières règles ou date d'accouchement manquante) (n=11).

Figure 1. Diagramme de ventilation

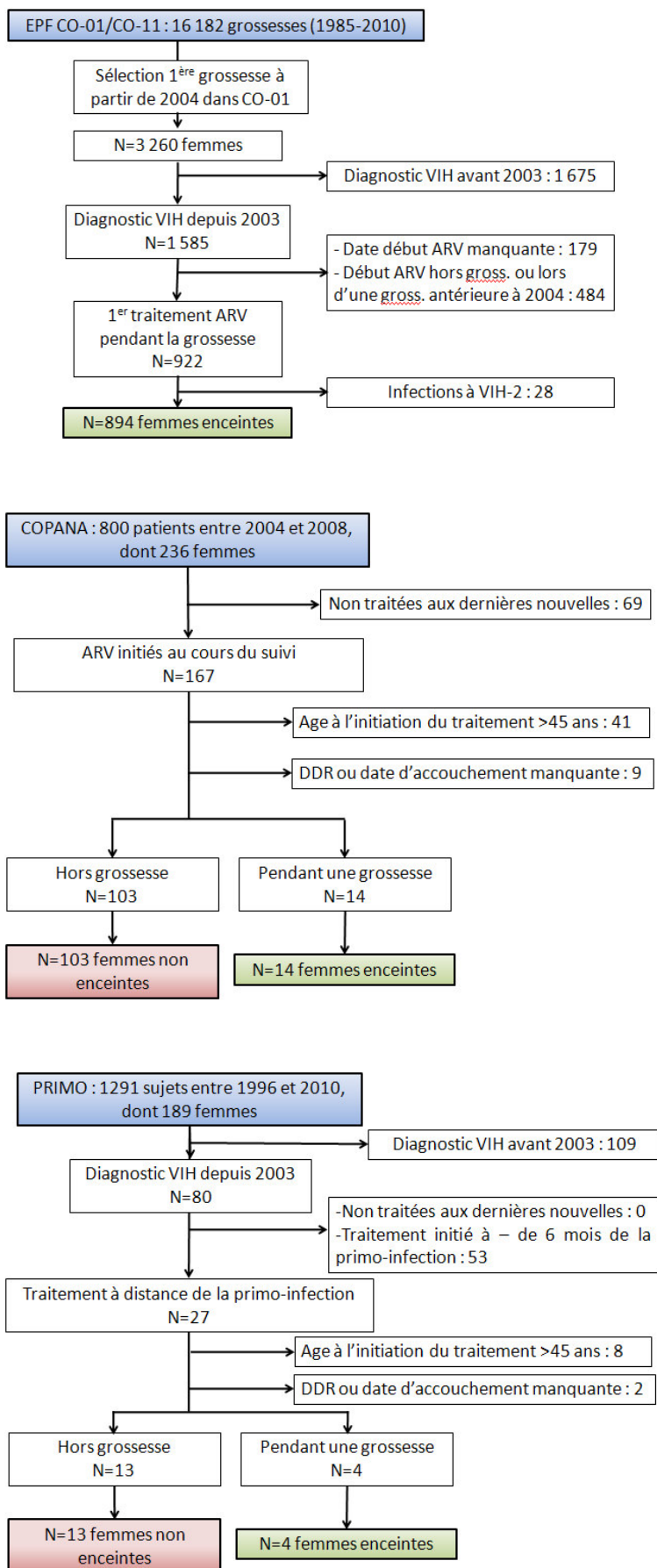
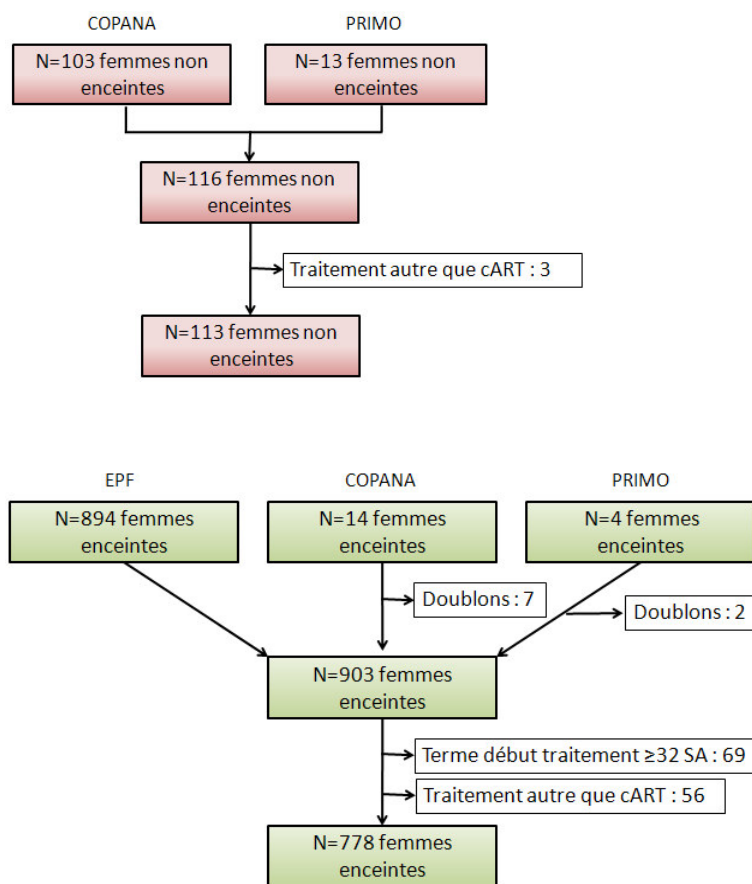


Figure 1. Diagramme de ventilation (suite)



2.3. Groupes comparés

Les femmes initiant un cART pendant la grossesse ont été comparées à celles initiant un cART en dehors de la grossesse. Le groupe des femmes enceintes a été d'emblée divisé en trois sous-groupes selon le terme gestationnel à l'initiation du cART, chacun étant comparé au groupe des femmes non enceintes :

- Initiation du cART à moins de 15 SA, correspondant à des femmes ayant une indication pour leur propre santé. (n=77)
- Initiation du cART entre 15 et 25 SA, constitué de femmes ayant une indication pour leur propre santé ou présentant des facteurs de risque d'accouchement prématuré. (n=405)

- Initiation du cART entre 26 et 31 SA, correspondant à des femmes n'ayant pas, pour la plupart, d'indication pour leur propre santé ni facteur de risque d'accouchement prématuré.
(n=296)

Le premier groupe présente en outre l'avantage d'une durée de suivi de 6 mois au moins jusqu'à l'accouchement.

2.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'efficacité virologique à 1, 3 et 6 mois de traitement, définie par l'obtention d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la remontée du nombre de lymphocytes CD4, définie par la pente de la courbe d'évolution des taux moyens de CD4 (sous forme de racine carrée, afin d'avoir une distribution proche de la loi normale).
- les objectifs virologiques intermédiaires recommandés en dehors du contexte de la grossesse : la décroissance de la charge virale d'au moins 2 log₁₀ copies/ml à 1 mois et l'atteinte du seuil de 400 copies/ml à 3 mois de traitement.

2.5. Analyses statistiques

2.5.1. Caractéristiques initiales

Les caractéristiques à l'initiation du cART ont été décrites et comparées en fonction du statut gravidique : âge, origine géographique, mode de vie (vie en couple, activité professionnelle), avoir déjà accouché d'un enfant, co-infections par le VHB ou le VHC, mode de transmission du VIH, délai depuis le diagnostic de l'infection à VIH, stade SIDA, caractéristiques immuno-virologiques (charge virale, nombre et pourcentage de CD4), année calendaire à l'initiation du traitement et classes de molécules prescrites dans la première ligne thérapeutique.

2.5.2. Définition des échéances des mesures de la charge virale

Aucun protocole des cohortes sources n'imposait de prélèvements de charges virales autres que ceux prescrits par les cliniciens pour le suivi habituel des patientes. Les recommandations françaises préconisent une surveillance mensuelle de la charge virale chez les femmes enceintes et à 1, 3 et 6 mois de traitement chez les femmes non enceintes. Nous avons donc défini des échéances de mesures de la charge virale par rapport à la date de prescription du cART (J0) coïncidant avec ces recommandations :

- t_0 : prélèvement le plus proche de J0 dans les 6 mois précédents (au plus tard à J7).
- M1 : J31 +/- 15 jours
- M3 : J92 +/- 45 jours
- M6 : J183 +/- 45 jours

Le suivi a été tronqué à l'accouchement pour les femmes enceintes.

2.5.3. Efficacité virologique

Après avoir vérifié que les seuils de détection des mesures de charges virales n'étaient pas significativement différents selon le statut gravidique, les proportions de femmes ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à M1, M3 et M6 parmi celles toujours suivies ont été estimées et comparées par des tests du Khi-carré, ainsi que les proportions de femmes ayant atteint les objectifs intermédiaires à M1 et M3. L'efficacité virologique à M1, M3 et M6 a ensuite été comparée selon le statut gravidique par régressions logistiques en ajustant sur les facteurs de confusion potentiels, notamment la charge virale (\log_{10} copies/ml) et le nombre de lymphocytes CD4 (/mm³) à l'initiation du traitement, largement rapportés dans la littérature comme facteurs prédictifs de la réponse virologique.

2.5.3.1. Prise en compte de la durée de traitement

Les délais entre la prescription du cART et la mesure de la charge virale à chaque échéance étaient plus courts pour les femmes enceintes que les femmes non enceintes (voir Annexe 1), ce qui s'explique par la troncature à droite liée à l'accouchement. Un biais de mesure est donc possible : on risque de sous-estimer la proportion de femmes enceintes qui atteignent une charge virale inférieure à 50 copies/ml car elles ont eu moins de temps que les femmes non enceintes pour y parvenir. Ce problème se posait surtout pour la dernière mesure avant l'accouchement : M3 pour les femmes initiant le traitement entre 26 et 31 SA et M6 pour les autres. Afin de prendre en compte ce biais potentiel, nous avons systématiquement inclus la durée de traitement en intention de traiter (délai entre la date d'initiation du cART et la date de prélèvement pour la mesure de la charge virale) dans les modèles logistiques. L'association avec l'efficacité virologique était significative à M3 et M6 mais pas à M1. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'accouchement survient rarement si tôt dans le suivi donc qu'il y a peu de troncature à droite à M1.

2.5.3.2. Prise en compte de la charge virale et des CD4 à l'initiation du cART

La deuxième étape a consisté à déterminer pour chaque échéance M1, M3 et M6 la meilleure façon de prendre en compte ces deux facteurs majeurs. La charge virale (en \log_{10} copies/ml) a été modélisée à l'aide de polynômes fractionnaires. La sélection du meilleur polynôme fractionnaire s'est faite sur la déviance du modèle et graphiquement (voir Annexe 2), en favorisant les polynômes les plus simples (degré 1) en cas de déviances similaires. La charge virale au cube a ainsi été retenue pour les trois échéances, puis les modèles correspondants comparés à ceux qui incluaient la charge virale sous forme linéaire. Les modèles n'étant pas emboîtés, le choix entre la forme linéaire ou le cube de la charge virale a été fait sur le critère d'Akaike. Le modèle incluant la forme linéaire de la charge virale a été rejeté pour M1 et M3 au profit de celui incluant la charge virale au cube. Pour M6, bien que les critères d'Akaike des deux modèles fussent très proches

(202,8 et 200,2 respectivement), le cube de la charge virale initiale a également été utilisé afin d'uniformiser le modèle avec ceux de M1 et M3.

Le taux de CD4 a été inclus sous forme quantitative après avoir vérifié l'hypothèse de la linéarité de la relation avec l'efficacité virologique.

2.5.3.3. Autres variables d'ajustement

Les autres covariables ont été sélectionnées séparément pour M1, M3 et M6 en les intégrant dans les trois modèles logistiques respectifs après ajustement sur la durée de traitement à la date du prélèvement, la charge virale initiale et le nombre de lymphocytes CD4 initial. Les variables pour lesquelles le degré de significativité du test de Wald était inférieur à 0,20 ont été incluses dans des modèles multivariés puis retirées une à une en suivant une procédure pas à pas descendante jusqu'à obtenir des degrés de significativité inférieurs à 0,05. La charge virale initiale, le nombre de CD4 initial et la durée de traitement à la date du prélèvement ont été forcés dans les modèles. Dans un souci d'uniformiser les ajustements entre les modèles aux différentes échéances, toute covariable sélectionnée à l'une des échéances au moins a été forcée dans le ou les autres modèles.

2.5.3.4. Définition des modèles de régression logistiques

Toutes ces étapes ont finalement abouti à la définition de cinq modèles emboîtés :

- Modèle 1 : n'incluant que l'efficacité virologique, sans ajustement
- Modèle 2 : ajustement sur la durée de traitement
- Modèle 3 : ajustement sur la durée de traitement et sur la charge virale initiale (au cube)
- Modèle 4 : ajustement supplémentaire sur le nombre de CD4 initial
- Modèle 5 : ajustement supplémentaire sur l'âge, le mode de vie en couple et l'origine géographique (naissance en France ou nationalité française versus autres pays de naissance et nationalités).

L'adéquation de ces modèles aux données a été vérifiée à l'aide de la méthode d'Hosmer-Lemeshow à chaque échéance. Les aires sous les courbes ROC étaient également satisfaisantes : 0,86 à M1, 0,76 à M3 et 0,74 à M6.

2.5.4. Réponse immunologique

Dans un premier temps l'évolution du taux moyen de CD4 dans chaque groupe a été représentée par des courbes lissées par la méthode LOWESS. Le taux de CD4 (en racine carrée) a été modélisé à l'aide d'un modèle mixte sur données longitudinales en supposant une évolution linéaire différente dans chaque groupe, avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire. Deux modèles ont été construits, l'un sans ajustement et l'autre en ajustant sur l'âge, le mode de vie en couple, l'origine géographique, la charge virale initiale et le stade SIDA. La normalité des résidus et leur centrage sur zéro a ensuite été vérifiée.

2.5.5. Analyses de sensibilité

Pour une meilleure comparabilité des traitements, nous avons restreint les comparaisons, dans une analyse de sensibilité, aux femmes ayant initié un cART comprenant un IP boosté par le ritonavir.

Par ailleurs, pour tenir compte des troncatures dans les durées de traitement, nous avons répété les analyses avec une définition asymétrique des échéances, permettant d'uniformiser les durées de traitement en forçant une troncature à droite chez tous les sujets.

Les analyses principales ont été effectuées en intention de traiter. Le logiciel utilisé était STATA® version 11.0 (StataCorp.).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques initiales

L'analyse a inclus 891 sujets, dont 778 femmes enceintes et 113 femmes non enceintes. Les caractéristiques sociodémographiques et les antécédents médicaux à l'initiation du cART sont rapportés dans le Tableau 1. Comme attendu, les femmes enceintes différaient des femmes non enceintes sur de nombreux points : elles étaient plus jeunes, plus souvent originaires d'Afrique subsaharienne, vivaient plus souvent en couple mais n'avaient pas plus accouché d'un enfant, avaient plus souvent une hépatite B active, avaient un diagnostic d'infection par le VIH plus récent (69,4% des femmes enceintes ont été diagnostiquées au cours de la grossesse), avaient plus souvent un mode de contamination inconnu et moins souvent un stade SIDA.

Comme résumé dans le tableau 2, les femmes enceintes avaient globalement un meilleur état immuno-virologique que les femmes non enceintes. Notamment, la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies/ml chez 30% des femmes non enceintes et 8% des femmes enceintes. Comme attendu, les femmes qui initiaient le traitement avant 15 SA étaient les plus comparables aux femmes non enceintes en termes de charge virale (médianes : 4,3 et 4,4 \log_{10} copies/ml respectivement) et de nombre de lymphocytes CD4 initiaux (médianes : 216 et 232 / mm^3 respectivement) puisqu'elles avaient une indication au traitement antirétroviral pour leur propre santé. Les femmes enceintes initiant le traitement entre 15 et 25 SA avaient un meilleur statut immuno-virologique (charge virale : 4,0 \log_{10} copies/ml en médiane ; CD4 : 311 / mm^3 en médiane), certaines ayant une indication pour leur propre santé, d'autres pas (présence de facteurs de risque d'accouchement prématuré). Enfin, les femmes enceintes initiant le traitement entre 26 et 31 SA, n'ayant pas d'indication pour leur propre santé, avaient une charge virale initiale encore plus basse (médiane : 3,6 \log_{10} copies/ml) et des CD4 encore plus élevés (médiane : 428 / mm^3).

Les cART prescrits en première ligne (tableau 2) étaient préférentiellement basés sur un IP boosté par le ritonavir dans les 4 groupes. Les femmes enceintes recevaient plus souvent un IP sans ritonavir que les non enceintes (aucune femme non enceinte n'a reçu ce traitement) et moins souvent un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, ce qui était attendu puisqu'en France l'efavirenz est fortement déconseillé pendant la grossesse en raison d'une suspicion d'effet tératogène.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et antécédents selon le statut gravidique des femmes naïves de traitement antiVIH initiant un cART.

		Non enceintes		Enceintes				Total N=778 n (%)*	
		N=113 n (%)*	<15 SA N=77		15-25 SA N=405		26-31 SA N=296		
			n (%)*	p**	n (%)*	p**	n (%)*		p**
Age :	25 ans	7 (6,2)	16 (20,8)		67 (16,5)		59 (19,9)	142 (18,3)	
	25-34 ans	66 (58,4)	53 (68,8)		269 (66,5)		189 (63,9)	511 (65,7)	
	≥ 35 ans	40 (35,4)	8 (10,4)	<10 ⁻³	69 (17,0)	<10 ⁻³	48 (16,2)	<10 ⁻³	125 (16,0)
Origine géographique :	Née en France ou nationalité française	31 (27,4)	13 (16,9)		56 (13,9)		40 (13,6)	109 (14,1)	
	Née en Afr. Subsah. et pas de nationalité fr.	76 (67,3)	57 (74,0)		325 (80,4)		226 (76,6)	608 (78,3)	
	Autre	6 (5,3)	7 (9,1)	0,18	23 (5,7)	0,003	29 (9,8)	0,003	59 (7,6)
Vie en couple		39 (35,5)	43 (58,9)	0,002	198 (50,0)	0,007	134 (46,5)	0,046	375 (49,5)
Activité professionnelle		50 (44,3)	29 (37,7)	0,37	134 (33,1)	0,028	103 (34,8)	0,077	266 (34,2)
Au moins 1 enfant		66 (58,4)	36 (46,8)	0,11	222 (54,8)	0,50	143 (48,5)	0,072	401 (51,6)
Hépatite B active		1 (1,0)	8 (10,5)	0,011	47 (11,8)	<10 ⁻³	21 (7,3)	0,019	76 (10,0)
Hépatite C active		4 (4,2)	0	0,13	5 (1,3)	0,082	1 (0,4)	0,016	6 (0,8)
Délai médian [IQ] depuis le diagnostic (mois)		8,5 [2,8-19,6]	1,4 [0,6-11,6]	<10 ⁻⁴	2,6 [1,3-11,0]	<10 ⁻⁴	3,4 [1,6-10,6]	<10 ⁻⁴	2,8 [1,3-11,2]
Diagnostic VIH pendant la grossesse		-	47 (61,0)		279 (69,9)		210 (71,0)	536 (69,4)	
Mode de transmission (hiérarchique) :	UDIV	0	0		1 (0,3)		0	1 (0,1)	
	Sexuel	101 (89,4)	51 (66,2)		270 (66,7)		198 (66,9)	519 (66,7)	
	Autre	5 (4,4)	0		6 (1,5)		1 (0,3)	7 (0,9)	
	Inconnu	7 (6,2)	26 (33,8)	<10 ⁻³	128 (31,6)	<10 ⁻³	97 (32,8)	<10 ⁻³	251 (32,3)
Stade SIDA		12 (10,6)	2 (2,6)	0,038	6 (1,5)	<10 ⁻³	3 (1,0)	<10 ⁻³	11 (1,4)

* Les résultats présentés dans ce tableau sont des effectifs (%) sauf mention contraire. ** Les groupes comparés sont le groupe spécifié de femmes enceintes et les femmes non enceintes, qui est le groupe de référence. Les valeurs de p sont basées sur des tests du χ^2 (ou test exact de Fisher) ou de Mann-Whitney pour les données qualitative ou quantitative respectivement. Abreviations : cART, Traitement antirétroviral combiné ; IQ, intervalle interquartile ; SA, semaines d'aménorrhée ; UDIV, Usage de drogue par voie intraveineuse

Tableau 2. Caractéristiques immuno-virologiques et type de cART selon le statut gravidique des femmes naïves de traitement antiVIH initiant un cART

	Jon enceinte: N=113 n (%)*	Enceintes						
		<15 SA N=77		15-25 SA N=405		26-31 SA N=296		Total N=778
		n (%)*	p**	n (%)*	p**	n (%)*	p**	n (%)*
Nombre médian [IIQ] de CD4, /mm ³	232 [156-298]	216 [141-312]	0,79	311 [217-449]	<10 ⁻⁴	428 [326-550]	<10 ⁻⁴	355 [236-488]
Nombre de CD4, /mm ³ :								
<200	41 (36,6)	28 (43,8)		76 (20,0)		14 (5,0)		118 (16,2)
200-349	55 (49,1)	26 (40,6)		146 (38,3)		70 (24,7)		242 (33,2)
350-499	14 (12,5)	6 (9,4)		93 (24,4)		96 (33,9)		195 (26,8)
≥500	2 (1,8)	4 (6,3)	0,28	66 (17,3)	<10 ⁻³	103 (36,4)	<10 ⁻³	173 (23,8)
Pourcentage de CD4 :								
<15%	43 (38,4)	21 (35,6)		62 (17,3)		19 (6,8)		102 (14,6)
15-24%	51 (45,5)	27 (45,8)		149 (41,5)		72 (25,6)		248 (35,5)
≥25%	18 (16,1)	11 (18,6)	0,89	148 (41,2)	<10 ⁻³	190 (67,6)	<10 ⁻³	349 (49,9)
Délai médian [IIQ] entre 2 dosages des CD4, en mois	1,6 [0,9-2,6]	1,0 [0,8-1,4]	<10 ⁻⁴	0,9 [0,7-1,2]	<10 ⁻⁴	0,9 [0,6-1,0]	<10 ⁻⁴	0,8 [0,6-1,0]
Charge virale médiane [IIQ], log/ml	4,4 [3,9-5,1]	4,3 [3,9-4,7]	0,05	4,0 [3,4-4,6]	<10 ⁻⁴	3,6 [2,9-4,3]	<10 ⁻⁴	3,9 [3,2-4,5]
Charge virale, log/ml:								
<100	2 (1,8)	2 (3,1)		14 (3,8)		24 (8,7)		40 (5,6)
100-999	4 (3,6)	4 (6,2)		40 (10,8)		52 (18,9)		96 (13,5)
1000-9999	26 (23,6)	14 (21,5)		126 (33,9)		106 (38,6)		246 (34,6)
10 000-99 999	45 (40,9)	38 (58,5)		150 (40,3)		85 (30,9)		273 (38,3)
≥100 000	33 (30,0)	7 (10,8)	0,02	42 (11,3)	<10 ⁻³	8 (2,9)	<10 ⁻³	57 (8,0)
Délai médian [IIQ] entre 2 mesures de charge virale, en mois	1,9 [1,1-3,0]	1,0 [0,8-1,4]	<10 ⁻⁴	1,0 [0,7-1,4]	<10 ⁻⁴	0,9 [0,7-1,3]	<10 ⁻⁴	1,0 [0,7-1,4]
Année calendaire à l'initiation du cART :								
2004	20 (17,7)	10 (13,0)		28 (6,9)		23 (7,8)		61 (7,8)
2005	23 (20,4)	8 (10,4)		76 (18,8)		75 (25,3)		159 (20,4)
2006	23 (20,4)	21 (27,3)		72 (17,8)		56 (18,9)		149 (19,2)
2007	21 (18,6)	11 (14,3)		92 (22,7)		55 (18,6)		158 (20,3)
2008	11 (9,7)	10 (13,0)		81 (20,0)		56 (18,9)		147 (18,9)
2009-2010	15 (13,3)	17 (22,1)	0,19	56 (13,8)	0,004	31 (10,5)	0,020	104 (13,4)
Type de cART :								
IP	0	11 (14,3)		41 (10,1)		56 (18,9)		108 (13,9)
IP boosté par ritonavir	69 (61,1)	62 (80,5)		358 (88,4)		236 (79,7)		656 (84,3)
Autre, sans IP	44 (38,9)	4 (5,2)	<10 ⁻³	6 (1,5)	<10 ⁻³	4 (1,4)	<10 ⁻³	14 (1,8)
Parmi les patients recevant un IP :								
(+/- ritonavir +/- INNTI)								
Lopinavir	32 (46,4)	49 (67,1)		312 (78,2)		192 (65,7)		553 (72,4)
Nelfinavir	0	10 (13,7)		36 (9,0)		53 (18,2)		99 (13,0)
Autre	37 (53,6)	14 (19,2)	<10 ⁻³	51 (12,8)	<10 ⁻³	47 (16,1)	<10 ⁻³	112 (14,6)
Parmi les patients recevant un INNTI :								
(+/- IP)								
Efavirenz	34 (85,0)	1 (25,0)		0		0		1 (7,7)
Nevirapine	5 (12,5)	3 (75,0)		6 (100)		3 (100)		12 (92,3)
Rilpivirine	1 (2,5)	0	0,02	0	<10 ⁻³	0	0,007	0

* Les résultats présentés dans ce tableau sont des effectifs (%) sauf mention contraire.

** Les groupes comparés sont le groupe spécifié de femmes enceintes et les femmes non enceintes, qui est le groupe de référence. Les valeurs de p sont basées sur des tests du χ^2 (ou test exact de Fisher) ou de Mann-Whitney pour les données qualitative ou quantitative respectivement.

Abreviations: cART, Traitement antirétroviral combiné ; IIQ, Intervalle interquartile, I(N)NTI, inhibiteur (non)nucleosidique de la transcriptase

3.2. Efficacité virologique

Une charge virale initiale était disponible pour 822 (92.3%) sujets. Le fait d'avoir une charge virale initiale manquante n'était associé à aucune des caractéristiques initiales en dehors d'un délai depuis le diagnostic de l'infection par le VIH plus court et n'était associé ni au nombre de CD4 initial, ni à l'efficacité virologique à M1, M3 et M6. Le tableau 3 décrit les proportions de sujets toujours suivis aux différentes échéances, avec les proportions de charges virales disponibles et les pourcentages d'efficacité virologique à M1, M3 et M6. Les odds ratio (OR) bruts et ajustés accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) sont rapportés dans le tableau 4, le groupe de référence étant toujours celui des femmes non enceintes.

A M1, près de la moitié des femmes non enceintes n'avait pas de charge virale renseignée, mais celles-ci ne différaient pas des femmes non enceintes ayant un prélèvement, excepté qu'elles avaient un diagnostic de l'infection à VIH plus ancien et avaient un nombre de CD4 initial plus bas que les femmes ayant un prélèvement. Les charges virales initiales et l'efficacité virologique à M3 et M6 n'étaient pas significativement différentes chez les femmes dont la charge virale manquait à M1 comparées aux autres.

L'efficacité virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) à M1 ne différait pas significativement entre les femmes non enceintes (20,8%) et celles initiant un traitement avant 15 SA (17,7%, $p=0,69$) ou entre 15 et 25 SA (29,2%, $p=0,21$) (Tableau 3).

Le tableau 4 montre que les odds ratios tendaient à diminuer après ajustement sur la charge virale, y compris chez les femmes initiant un cART avant 15 SA (modèle 3), mais n'étaient pas significativement différents de 1, y compris après ajustements successifs sur la durée de traitement (modèle 2), le niveau de CD4 initial (modèle 4) et l'âge, l'origine géographique et le mode de vie en couple (modèle 5). L'analyse univariée montre en revanche une meilleure efficacité virologique à M1 chez les femmes initiant un traitement entre 26 et 31 SA (46,6%, $p=0,001$), mais cette différence disparaissait après ajustement sur la charge virale initiale (modèle 3).

A M3, on ne retrouvait pas d'association entre grossesse et efficacité virologique en analyse univariée : la proportion de femmes ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml était semblable chez les femmes non enceintes (66,7%) et celles initiant un traitement avant 15 SA (58,1%, $p=0,29$), entre 15 et 25 SA (63,3%, $p=0,57$) et entre 26 et 31 SA (59,3%, $p=0,27$). Comme à M1, l'ajustement sur la durée de traitement (modèle 2 du tableau 4) ne modifiait pas substantiellement les résultats. En revanche, les OR comparant l'initiation pendant la grossesse à l'initiation hors grossesse du cART diminuaient et devenaient significativement inférieurs à 1 lorsqu'on ajustait sur la charge virale initiale (modèle 3). Les OR ajustés dans le modèle le plus complet (modèle 5) étaient du même ordre : 0,35 ; IC95% : [0,14 ; 0,89] pour une initiation avant 15 SA, 0,39 [0,20 ; 0,77] pour une initiation entre 15 et 25 SA, et 0,44 [0,17 ; 1,10] pour une initiation entre 26 et 31 SA.

A M6, toutes les femmes enceintes qui avaient initié le traitement entre 26 et 31 SA et près de 75% des femmes ayant initié le traitement entre 15 et 25 SA avaient accouché, alors que parmi les femmes ayant initié le traitement avant 15 SA, environ 90% étaient toujours enceintes et suivies. Celles-ci atteignaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml de façon comparable aux femmes non enceintes en analyse univariée (82,5% versus 88,2%, $p=0,40$), la différence entre les deux groupes restant non significative après ajustement sur la durée de traitement, la charge virale initiale, le nombre de CD4 initial et les caractéristiques sociodémographiques (modèle 5) bien que l'OR soit inférieur à 1 (OR : 0,31 ; IC95% : [0,08 ; 1,28]).

A l'accouchement 64,6% des femmes enceintes avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml et 90,6% une charge virale inférieure à 400 copies/m, quel que soit le terme d'initiation du cART.

Concernant l'atteinte des critères virologiques secondaires, la proportion de femmes dont l'ARN-VIH baissait d'au moins 2 \log_{10} copies/ml à M1 (en excluant les femmes ayant moins de 5000 copies/ml à t_0 puisque leur charge virale était trop basse pour observer une telle décroissance) était

proche de 60% et comparable dans les différents groupes. Il n'y avait pas de différence significative d'atteinte du seuil de 400 copies/ml à M3 entre les femmes non enceintes (86,9%) et les femmes initiant un traitement avant 15 SA (87,1%) ou entre 26 et 31 SA (90,3%). En revanche, celles ayant initié un traitement entre 15 et 25 SA avaient plus souvent une charge virale inférieure à 400 copies/ml à M3 (94,9%) que les femmes initiant un traitement en dehors de la grossesse.

Lorsque l'on restreignait l'analyse aux femmes traitées par un cART basé sur un IP boosté par le ritonavir, les résultats ne changeaient pas substantiellement.

Les résultats ne changeaient que très peu lorsque les échéances des mesures de charge virale étaient tronquées à droite pour tous les sujets.

Tableau 3. Efficacité virologique à l'initiation du cART et à 1, 3 et 6 mois en fonction du statut gravidique, chez les femmes ayant une charge virale initiale disponible.

		Non enceintes N=110	Enceintes						Total N=712
			<15 SA N=65		15-25 SA N=372		26-31 SA N=275		
				p*		p*		p*	
Nombre de sujets toujours suivis/N (%) :									
	t ₀	110/110 (100)	65/65 (100)		372/372 (100)		275/275 (100)		712/712 (100)
	M1	107/110 (97,3)	65/65 (100)		370/372 (99,5)		272/275 (98,9)		707/712 (99,3)
	M3	106/110 (96,4)	64/65 (98,5)		363/372 (97,6)		252/275 (91,6)		679/712 (95,4)
	M6	101/110 (91,8)	58/65 (89,2)		94/372 (25,3)		0/275 (0)		152/712 (21,3)
CV faites/Nombre de sujets toujours suivis(%) :									
	t ₀	110/110 (100)	65/65 (100)		372/372 (100)		275/275 (100)		712/712 (100)
	M1	53/107 (49,5)	51/65 (78,5)		257/370 (69,5)		223/272 (82,0)		531/707 (75,1)
	M3	84/106 (79,3)	62/64 (96,9)		316/363 (87,1)		145/252 (57,5)		523/679 (77,0)
	M6	76/101 (75,3)	40/58 (69,0)		30/94 (31,9)		-		70/152 (46,1)
CV <50 copies/ml :									
	t ₀	2/110 (1,8)	2/65 (3,1)	0,63	14/372 (3,8)	0,54	16/275 (5,8)	0,09	32/712 (4,5)
	M1	11/53 (20,8)	9/51 (17,7)	0,69	75/257 (29,2)	0,21	104/223 (46,6)	0,001	188/531 (35,4)
	M3	56/84 (66,7)	36/62 (58,1)	0,29	200/316 (63,3)	0,57	86/145 (59,3)	0,27	322/523 (61,6)
	M6	67/76 (88,2)	33/40 (82,5)	0,40	18/30 (60,0)	0,001	-		51/70 (72,9)
Décroissance > 2 log ₁₀ copies/ml à M1**									
		28/44 (63,6)	25/41 (61,0)	0,80	92/160 (57,5)	0,46	60/102 (58,8)	0,59	177/303 (58,4)
CV < 400 copies/ml à M3									
		73/84 (86,9)	54/62 (87,1)	0,97	300/316 (94,9)	0,009	131/145 (90,3)	0,42	485/523 (92,7)
CV < 50 copies/ml à l'accouchement									
		-	43/64 (67,2)		239/363 (65,8)		164/263 (62,4)		446/690 (64,6)
CV < 400 copies/ml à l'accouchement									
		-	59/64 (92,2)		333/363 (91,7)		233/263 (88,6)		625/690 (90,6)

Abreviation : CV : Charge virale

* les valeurs de p sont basées sur des tests du χ^2 (ou tests exact de Fisher) tests. Les groupes comparés sont les femmes enceintes versus non enceintes

** si CV >5000 copies/ml à t₀ (50 copies/ml + 2 log₁₀ copies/ml)

Tableau 4. Comparaison de l'efficacité virologique entre les femmes enceintes et non enceintes à différents temps du suivi, selon le terme à l'initiation du cART*.

	Terme à l'initiation du cART							
	< 15 SA		15-25 SA		26-31 SA		Total	
	OR†	95%CI	OR†	95%CI	OR†	95%CI	OR†	95%CI
M1	N=98		N=302		N=267		N=563	
Modèle 1	0,67	[0,24-1,90]	1,54	[0,75-3,16]	3,30	[1,61-6,77]	2,04	[1,03-4,07]
Modèle 2	0,62	[0,22-1,80]	1,59	[0,77-3,28]	3,28	[1,60-6,74]	2,05	[1,03-4,10]
Modèle 3	0,50	[0,14-1,78]	0,92	[0,38-2,22]	1,18	[0,48-2,91]	0,97	[0,41-2,29]
Modèle 4	0,48	[0,13-1,75]	0,83	[0,34-2,06]	0,89	[0,34-2,33]	0,84	[0,35-2,01]
Modèle 5	0,53	[0,10-2,72]	0,86	[0,33-2,27]	1,05	[0,38-2,90]	0,93	[0,37-2,32]
M3	N=137		N=387		N=222		N=582	
Modèle 1	0,70	[0,34-1,42]	0,76	[0,45-1,27]	0,66	[0,37-1,17]	0,72	[0,44-1,19]
Modèle 2	0,72	[0,35-1,49]	0,81	[0,48-1,37]	1,07	[0,54-2,13]	0,84	[0,50-1,40]
Modèle 3	0,50	[0,23-1,12]	0,42	[0,22-0,78]	0,52	[0,23-1,16]	0,43	[0,24-0,79]
Modèle 4	0,50	[0,23-1,12]	0,43	[0,23-0,81]	0,52	[0,22-1,23]	0,45	[0,24-0,82]
Modèle 5	0,35	[0,14-0,89]	0,39	[0,20-0,77]	0,44	[0,17-1,10]	0,42	[0,23-0,79]
M6	N=113		N=103		N=140		N=140	
Modèle 1	0,55	[0,20-1,53]	0,16	[0,06-0,45]	-	-	0,31	[0,13-0,72]
Modèle 2	0,54	[0,18-1,60]	0,20	[0,06-0,70]	-	-	0,41	[0,16-1,03]
Modèle 3	0,34	[0,10-1,15]	0,14	[0,04-0,54]	-	-	0,26	[0,09-0,74]
Modèle 4	0,33	[0,10-1,14]	0,15	[0,04-0,59]	-	-	0,26	[0,09-0,76]
Modèle 5	0,31	[0,08-1,28]	0,15	[0,04-0,59]	-	-	0,26	[0,08-0,78]

* initiation du cART (- 6 mois / 7 jours)

† Le groupe de référence est celui des femmes non enceintes.

Odds Ratio et intervalles de confiance à 95% pour l'efficacité virologique (<50 copies/ml) ajustés sur :

- Modèle 1 : odds ratio brut

- Modèle 2 : ajustés sur la **durée de traitement à la date du prélèvement de la charge virale à l'échéance**

- Modèle 3 : ajustés sur durée de traitement et la **charge virale initiale (log₁₀ copies/ml)**

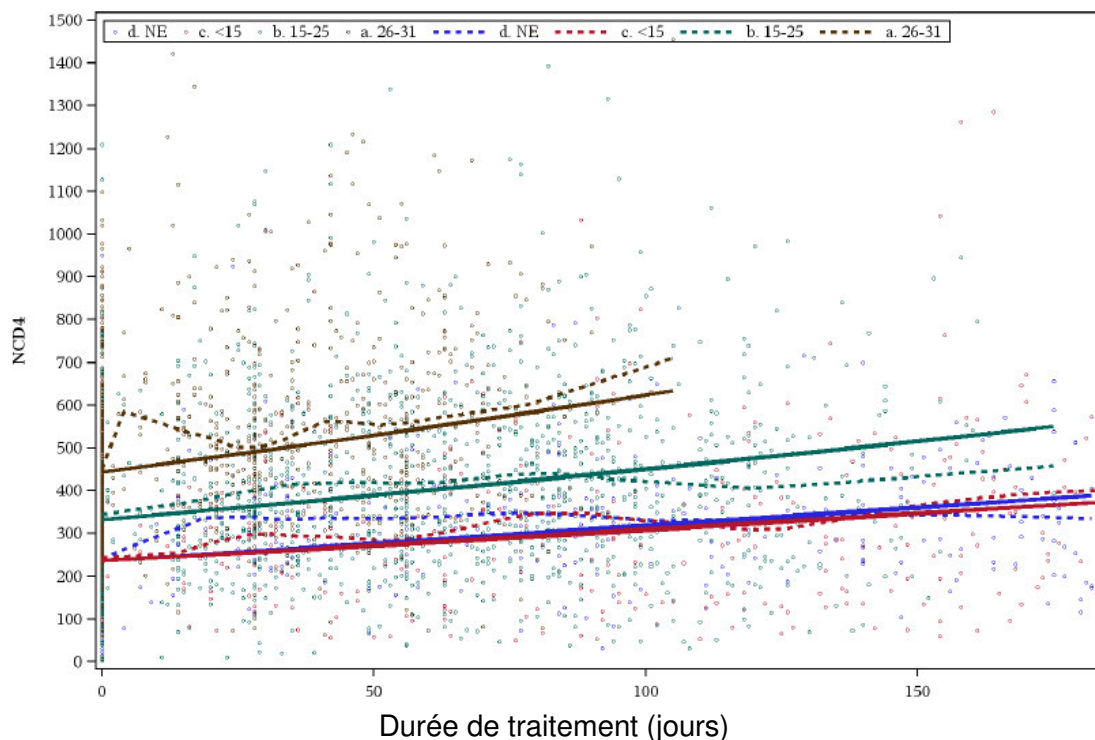
- Modèle 4 : ajustés sur la durée de traitement, la charge virale initiale et le **nombre de CD4 (/mm³) à l'initiation du cART**

- Modèle 5 : ajustés sur la durée de traitement, la charge virale initiale, le nombre de CD4 initial, l'**âge, le mode de vie en couple et être Français (né en France ou nationalité française) à l'initiation du cART**

3.3. Réponse immunologique

Les courbes LOWESS de l'évolution des taux de CD4 dans les quatre groupes et les droites de prédiction issues des modèles mixtes sans ajustement sont présentées sur la figure 2, sur laquelle l'ordonnée correspond à un nombre de CD4 et non à une racine de nombre de CD4, une transformation inverse ayant été effectuée pour une lecture plus aisée, en prenant le carré des valeurs prédites par les modèles mixtes. On observe que les femmes enceintes initiant le traitement cART avant 15 SA, qui correspondent à des patientes ayant une indication au traitement antirétroviral pour leur propre santé, avaient un intercept et une pente de remontée des CD4 très proches de celles des femmes non enceintes puisque les courbes LOWESS ainsi que les droites de régression étaient confondues. Les deux autres groupes avaient comme attendu un nombre de CD4 initial plus élevé, les pentes de remontée des CD4 étaient également significativement plus élevées chez les femmes ayant initié le cART entre 12 et 25 SA ($p=0,035$) ou entre 26 et 31 SA ($p < 10^{-4}$). L'ajustement sur l'âge, la vie en couple, l'origine géographique, la charge virale initiale et le stade SIDA ne changeait pas ces résultats.

Figure 2. Réponse immunologique précoce après initiation d'un premier traitement antirétroviral, chez des femmes enceintes et non enceintes.



Légende :

Cette figure représente l'évolution du nombre de CD4 en fonction de la durée de traitement chez les femmes non enceintes (courbes bleues) et enceintes (courbes rouges, vertes et marrons pour les femmes ayant initié le traitement à <15 SA, 15-25 SA et 26-31 SA respectivement). Les courbes LOWESS sont en pointillés et les prédictions des modèles mixtes sans ajustement en trait plein.

4. Discussion

4.1. Résumé et interprétation des résultats

Ce travail est le premier à notre connaissance à avoir comparé la cinétique de la charge virale dans les premiers mois suivant l'initiation d'un cART pendant et en dehors de la grossesse. Il présente l'avantage d'avoir été mené dans les mêmes conditions de prise en charge : les trois cohortes sources, coordonnées dans la même équipe INSERM, recrutent les patients dans les mêmes services de médecine qui suivent des patientes infectées par le VIH. Les praticiens participant à l'une ou l'autre des cohortes sources et les laboratoires mesurant les charges virales sont globalement les mêmes. Les seuils de détection des mesures de charges virales n'étaient d'ailleurs pas significativement différents selon le statut gravidique. En outre, l'analyse a porté sur une période récente, permettant d'étudier la réponse aux traitements antirétroviraux actuels.

Le premier et principal résultat est que 60% seulement des femmes enceintes atteignent une charge virale inférieure à 50 copies/ml après 3 mois de traitement (correspondant à environ 65% à l'accouchement), quel que soit le terme auquel le cART est débuté, et que ce pourcentage est similaire à celui observé hors grossesse. En revanche, le seuil de 400 copies/ml est atteint par environ 90% des femmes à 3 mois de traitement, qu'elles soient enceintes ou non. A 6 mois, les pourcentages de charges virales inférieures à 50 copies/ml sont élevés et très proches (plus de 80%) chez les femmes initiant le cART en dehors de la grossesse et celles qui l'initient en début de grossesse (<15 SA), assez tôt pour avoir bénéficié de six mois de traitement avant l'accouchement. Nous avons été surpris par l'efficacité virologique à 6 mois dans le groupe des femmes initiant le traitement entre 15 et 25 semaines d'aménorrhée, étonnamment bas (60%), mais les sujets toujours suivis à M6 représentaient une minorité de l'effectif initial de ce groupe (25%). La même remarque peut être faite pour l'efficacité virologique à M3 chez les femmes ayant initié le traitement entre 26 et 31 SA. On ne peut exclure un biais de sélection lié à une surveillance de la charge virale plus rapprochée chez les femmes ayant une moins bonne réponse au traitement.

Il apparaît ainsi que les objectifs thérapeutiques d'une charge virale inférieure à 400 copies/ml à 3 mois et 50 copies/ml à 6 mois attendus chez les femmes non enceintes s'appliquent très bien aux femmes enceintes, mais sont moins réalistes quand il s'agit d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement, puisque la moitié des femmes enceintes qui initient un traitement pendant la grossesse selon les recommandations de prévention de la transmission mère-enfant actuelles ont une durée de traitement inférieure à 3 mois. La durée de traitement semble donc le facteur limitant majeur pour que les femmes enceintes puissent atteindre une charge virale inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement.

Néanmoins, ce premier constat doit être nuancé, pour plusieurs raisons. Un certain nombre d'arguments vont également dans le sens d'un effet péjoratif de la grossesse vis-à-vis de l'efficacité virologique. Tout d'abord, nous avons pu manquer de puissance. Il faut noter que le principal facteur limitant la puissance des analyses était le nombre de femmes initiant le traitement avant 15 semaines d'aménorrhée, alors même que l'enquête EPF recrute environ 70% des grossesses de mères séropositives sur l'ensemble du territoire français. Seule une collaboration internationale permettrait d'augmenter l'effectif de ce groupe de femmes enceintes, mais rares sont les études de transmission mère-enfant du VIH où les charges virales durant la grossesse sont recueillies en plus de la charge virale à l'accouchement.

Par ailleurs, le contexte à l'initiation du cART n'est pas le même, avec notamment un statut immuno-virologique globalement meilleur pour les femmes enceintes initiant un traitement pendant la grossesse que pour les femmes initiant un traitement en dehors de la grossesse, tout particulièrement pour les femmes initiant le traitement entre 26 et 31 semaines d'aménorrhée. On pouvait donc s'attendre à une meilleure réponse virologique chez les femmes enceintes (à l'exception de celles qui initient avant 15 SA en raison d'indication personnelle). Ceci explique que, bien que les pourcentages de charge virale inférieure à 50 copies/ml étaient peu différents quantitativement entre femmes enceintes et non enceintes à M3 et M6, l'ampleur des différences entre les groupes était augmentée lorsque l'on ajustait sur la charge virale à l'initiation du

traitement. La pertinence d'un tel ajustement sur la charge virale initiale doit certainement être discutée. En effet, le groupe des femmes enceintes tel que nous l'observons se présente avec des charges virales plus basses que les femmes non enceintes : une grossesse est probablement plus souvent désirée et/ou plus souvent obtenue lorsque l'état de santé physique est préservé. Par ailleurs, on ne peut exclure un effet d'hémodilution lié à la grossesse, tendant à diminuer certaines concentrations plasmatiques. Ajuster sur la charge virale initiale reviendrait ainsi à rendre artificiellement comparables 2 groupes qui dans la réalité n'ont pas le même niveau de charge virale. A l'inverse, ajuster sur la charge virale est totalement pertinent pour répondre à la question d'ordre physiopathologique de savoir si la grossesse peut constituer un facteur péjoratif pour la réponse virologique aux antirétroviraux.

Plusieurs hypothèses vont être explorées dans la suite de ce travail pour mieux comprendre pourquoi la réponse virologique est moins bonne chez les femmes enceintes après ajustement sur la charge virale initiale, alors même que la remontée des CD4 est similaire, voire meilleure chez les femmes enceintes.

Cette analyse a été réalisée en intention de traiter. Nous n'avons pas pour l'instant tenu compte des interruptions et des changements de traitement. Une analyse préliminaire montre que le pourcentage de femmes interrompant le traitement antirétroviral pendant au moins 15 jours était très faible et comparable chez les femmes enceintes et les femmes non enceintes (2,4% vs 2,7%, $p=0,75$), sur toutefois une durée de suivi plus courte chez les femmes enceintes.

Il est également vraisemblable que la grossesse constitue un contexte favorisant la survenue d'effets indésirables et notamment de troubles digestifs, qui pourraient diminuer la prise ou l'absorption digestive des médicaments. Cet aspect va faire l'objet d'une analyse ultérieure.

Il faut rappeler que la littérature rapporte des concentrations plasmatiques de certains antirétroviraux plus faibles chez les femmes enceintes, qui pourraient être dues à une moins bonne absorption digestive, une métabolisation des antirétroviraux différente ou encore à un phénomène d'hémodilution pendant la grossesse.

4.2. Conclusion générale

On ne peut tout à fait exclure un effet négatif de la grossesse sur l'efficacité virologique précoce du traitement antirétroviral, mais le facteur le plus limitant est sans doute le temps imparti pour atteindre l'indétectabilité à l'accouchement, qui est insuffisant dans les conditions de recommandations de prévention de la transmission mère-enfant actuelles.

BIBLIOGRAPHIE

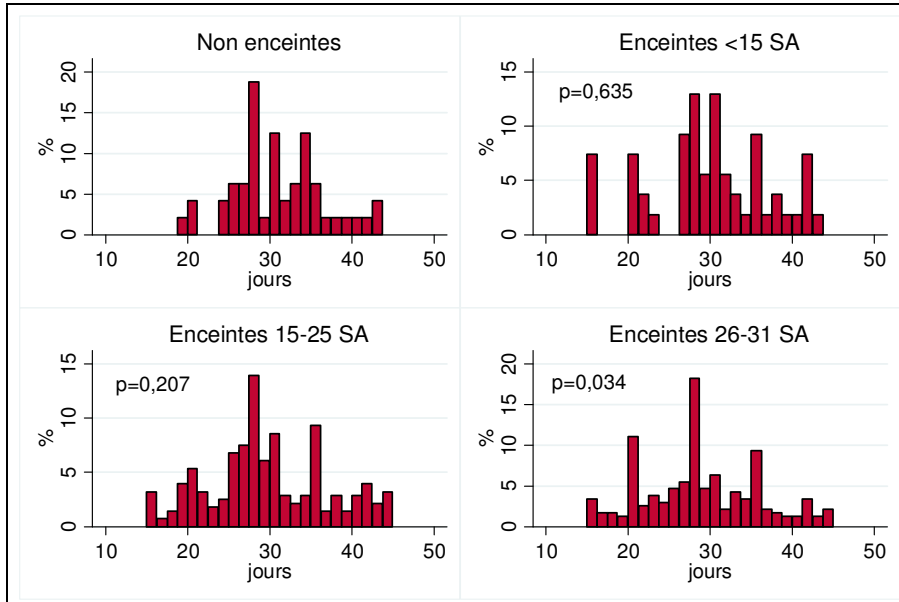
1. Cooper, E.R., et al., Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29(5): p. 484-94.
2. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(3): p. 458-65.
3. Yéni, P., *Prise en charge médicale des patients infectés par le VIH - Recommandations du groupe d'expert*. 2010.
4. Tubiana, R., et al., Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 50(4): p. 585-96.
5. de Ruiter, A., et al., British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. *HIV Med*, 2008. 9(7): p. 452-502.
6. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. 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. May 24, 2010; pp 1-117. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>. Accessed (June, 8th 2010).
7. Warszawski, J., et al., Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *Aids*, 2008. 22(2): p. 289-99.
8. Briand, N., et al., Previous antiretroviral therapy for prevention of mother-to-child transmission of HIV does not hamper the initial response to PI-based multitherapy during subsequent pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
9. Ortiz, R., et al., Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *Aids*, 2008. 22(12): p. 1389-97.
10. Cescon, A., et al., Factors associated with virological suppression among HIV-positive individuals on highly active antiretroviral therapy in a multi-site Canadian cohort. *HIV Med*. 12(6): p. 352-360.
11. Patel, D., et al., Time to undetectable viral load after highly active antiretroviral therapy initiation among HIV-infected pregnant women. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(12): p. 1647-56.
12. Keiser, O., et al., Antiretroviral treatment during pregnancy. *Aids*, 2008. 22(17): p. 2323-30.
13. Mellins, C.A., et al., Adherence to antiretroviral treatment among pregnant and postpartum HIV-infected women. *AIDS Care*, 2008. 20(8): p. 958-68.

14. Bardeguéz, A.D., et al., Adherence to antiretrovirals among US women during and after pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. 48(4): p. 408-17.
15. Capparelli, E.V., et al., Chronic administration of nevirapine during pregnancy: impact of pregnancy on pharmacokinetics. *HIV Med*, 2008. 9(4): p. 214-20.
16. Read, J.S., et al., Pharmacokinetics of new 625 mg nelfinavir formulation during pregnancy and postpartum. *HIV Med*, 2008. 9(10): p. 875-82.
17. Mirochnick, M., Antiretroviral pharmacology in pregnant women and their newborns. *Ann N Y Acad Sci*, 2000. 918: p. 287-97.
18. Mirochnick, M., et al., Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. J Infect Dis*, 1998. 178(2): p. 368-74.
19. Rakhmanina, N.Y., J.N. van den Anker, and S.J. Soldin, Safety and pharmacokinetics of antiretroviral therapy during pregnancy. *Ther Drug Monit*, 2004. 26(2): p. 110-5.
20. O'Sullivan, M.J., et al., The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). *Zidovudine Collaborative Working Group. Am J Obstet Gynecol*, 1993. 168(5): p. 1510-6.
21. van Heeswijk, R.P., et al., The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum. *Clin Pharmacol Ther*, 2004. 76(6): p. 588-97.
22. Loebstein, R., A. Lalkin, and G. Koren, Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*, 1997. 33(5): p. 328-43.
23. Hirt, D., et al., Pregnancy-related effects on nelfinavir-M8 pharmacokinetics: a population study with 133 women. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006. 50(6): p. 2079-86.
24. Natarajan, U., et al., Safety of nevirapine in pregnancy. *HIV Med*, 2007. 8(1): p. 64-9.
25. Lyons, F., et al., Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med*, 2006. 7(4): p. 255-60.
26. Marti, C., et al., Obstetric and perinatal complications in HIV-infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007. 86(4): p. 409-15.
27. Dube, M.P. and F.R. Sattler, Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clin Care*, 1998. 10(6): p. 41-4.
28. Sarner, L. and A. Fakoya, Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect*, 2002. 78(1): p. 58-9.

29. Benhammou, V., et al., Clinical mitochondrial dysfunction in uninfected children born to HIV-infected mothers following perinatal exposure to nucleoside analogues. *Environ Mol Mutagen*, 2007. 48(3-4): p. 173-8.
30. Blanche, S., et al., Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. *Aids*, 2006. 20(13): p. 1685-90.
31. Brogly, S.B., et al., In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *Aids*, 2007. 21(8): p. 929-38.
32. Watts, D.H., et al., Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(3): p. 985-92.
33. Townsend, C.L., et al., Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *Aids*, 2007. 21(8): p. 1019-26.
34. J Sibiude, J.W., R Tubiana, C Dollfus, A Faye, C Rouzioux, J-P Teglas, D Ekoukou, S Blanche, L Mandelbrot, and ANRS CO1/CO11 Large Increase in Prematurity between 1990 and 2009 in HIV-infected Women in the National ANRS French Perinatal Cohort: Does Ritonavir Boost Play a Role? 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011.
35. Le Chenadec, J., et al., Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *Aids*, 2003. 17(14): p. 2053-61.

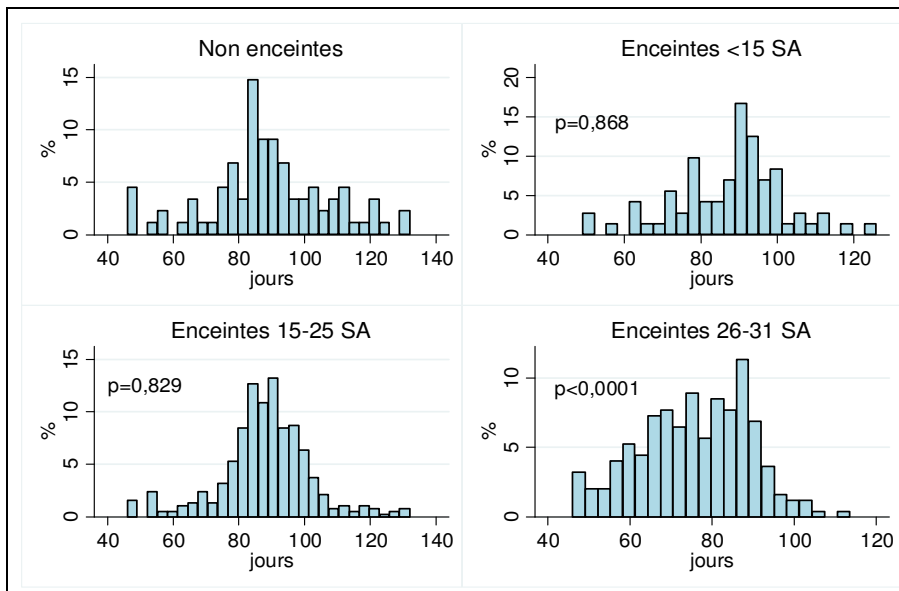
ANNEXE 1

Figure 3-A. Distribution des délais entre la prescription du cART et la mesure de la charge virale à M1.



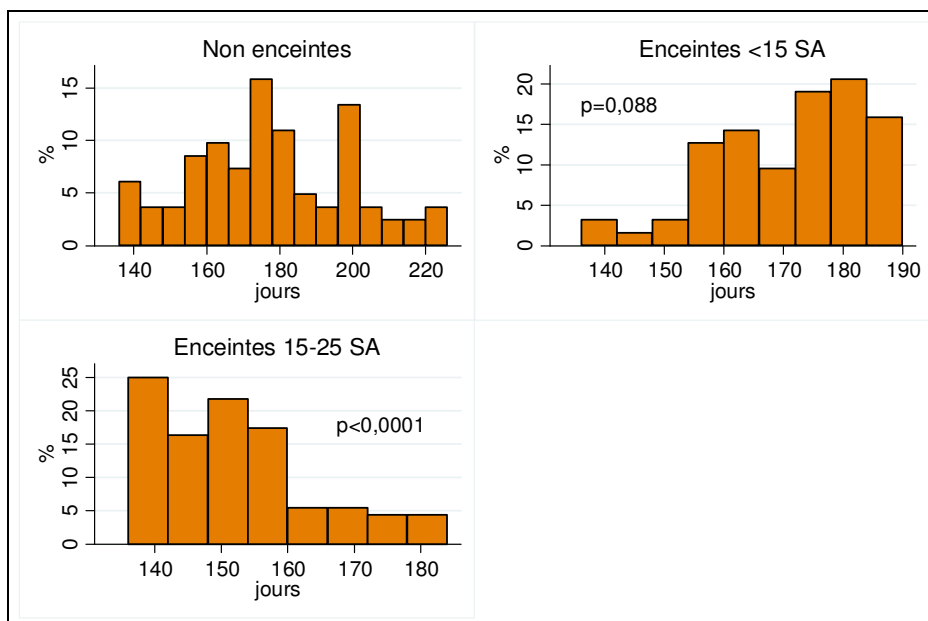
Les p correspondent aux comparaisons de chaque groupe avec le groupe des femmes non enceintes par des tests de Mann-Whitney.

Figure 3-B. Distribution des délais entre la prescription du cART et la mesure de la charge virale à M3.



Les p correspondent aux comparaisons de chaque groupe avec le groupe des femmes non enceintes par des tests de Mann-Whitney.

Figure 3-C. Distribution des délais entre la prescription du cART et la mesure de la charge virale à M6.



Les p correspondent aux comparaisons de chaque groupe avec le groupe des femmes non enceintes par des tests de Mann-Whitney.

ANNEXE 2

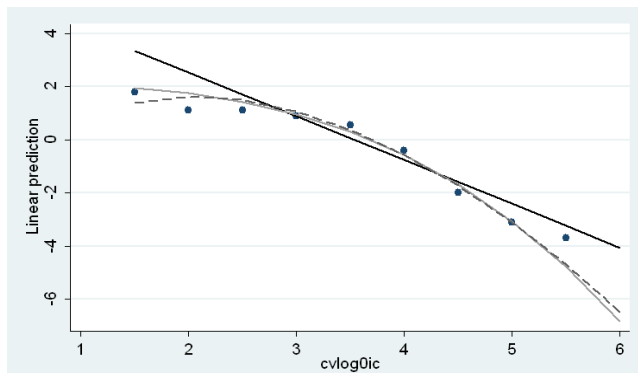
Tableau 5. Modélisation de la charge virale à t0 pour les régressions logistiques à M1, M3, M6

Échéance	Modèles*	Puissances	Déviance	Critère d'Akaike	
M1	linéaire	CV	544,6	555,8	
	Polynôme fractionnaire :	degré 1	CV ³	526,7	532,2
		degré 2	CV ² ; CV ² x ln(CV)	524,8	532,6
M3	linéaire	CV	758,9	778,1	
	Polynôme fractionnaire :	degré 1	CV ³	753,0	759,7
		degré 2	CV ³ ; CV ²	752,7	761,6
M6	linéaire	CV	195,9	202,8	
	Polynôme fractionnaire :	degré 1	CV ³	194,2	200,2
		degré 2	CV ³ ; CV ³ x ln(CV)	192,0	212,7

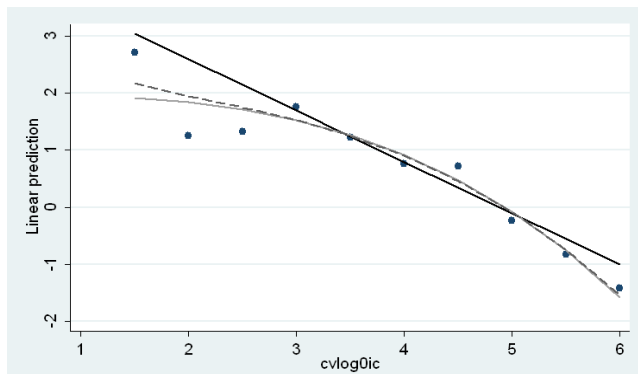
*Modèles incluant la charge virale < 50 copies/ml comme variable à expliquer, la charge virale et le taux de CD4 comme variables explicatives.

Figure 4. Représentation graphique à chaque échéance des différentes modélisations de la charge virale à l'initiation du cART.

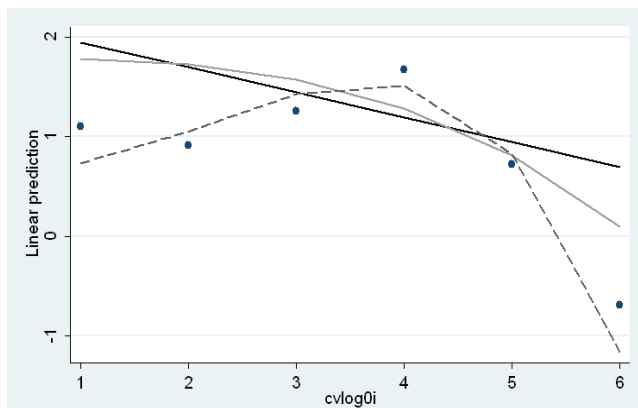
4-A. M1



4-B. M3



4-C. M6



Légende :

Points bleus : charge virale (\log_{10} copies/ml) à t_0 en variables dichotomiques de $0,5 \log_{10}$ copies/ml de largeur pour M1 et M3, $1 \log_{10}$ copies/ml de largeur pour M6 (peu d'effectifs).

Trait plein noir : même variable sous forme continue

Trait gris plein : polynôme fractionnaire de degré 1 (charge virale au cube)

Trait gris pointillé : polynôme fractionnaire de degré 2 (cf. tableau 5)