



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014  
Palais des Congrès de Bordeaux

# Incidence et facteurs associés aux épisodes fébriles d'origine palustre chez la femme enceinte infectée par le VIH : étude prospective au Sud Bénin

Alexandre Duvignaud <sup>a,b</sup>, Lise Denoeud-Ndam <sup>a</sup>, Pierre-Marie Girard <sup>c,d</sup>, Djimon-Marcel Zannou <sup>e,f</sup>, Michel Cot <sup>a</sup>

<sup>a</sup> UMR 216 IRD - Université Paris Descartes

<sup>b</sup> Service de Médecine Tropicale, CHU de Bordeaux

<sup>c</sup> Université Pierre et Marie Curie

<sup>d</sup> Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-Antoine, Paris

<sup>e</sup> Centre de Traitement Ambulatoire, CNHU Hubert K. Maga, Cotonou, Bénin

<sup>f</sup> Faculté des Sciences de la Santé – Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin



# Paludisme, VIH, Grossesse

- **Episodes fébriles liés au paludisme plus fréquents chez PVVIH / corrélation CD4 (French N. et al., AIDS 2001)**
- **Infection à *Plasmodium spp.* (surtout si fièvre)**
  - Augmentation charge virale VIH (Kublin J. et al., Lancet 2005)
  - Impact sur transmission VIH (sexuelle, mère-enfant) ?
- **Moindre efficacité TPI / davantage de résistances / interactions ARV-AP**
- **Paludisme gestationnel**
  - Prévalence plus élevée chez femme VIH+
  - Conséquences plus graves (densité parasitaire, anémie maternelle, faible poids de naissance, mortalité maternelle et néonatale)
  - Episodes fébriles semblent plus fréquents (ter Kuile FO. et al., Am J Trop Med Hyg 2004) :
    - Études transversales
    - Difficultés méthodologiques et logistiques (causalité, documentation)
    - Avant l'ère du TPI et des ARV
  - Possible abolition de l'acquisition parité-dépendante de l'immunité de prémunition

# Objectifs

- **Principal :**
  - Estimer le taux d'incidence des épisodes fébriles d'origine palustre (EFP) **confirmée** en zone de forte transmission chez la femme enceinte infectée par le VIH recevant une chimioprophylaxie antipaludique et dormant sous moustiquaire imprégnée
- **Secondaire :**
  - Estimer le taux d'incidence des EFP **confirmée ou présumée**
  - Déterminer les facteurs associés à la survenue d'EFP

# Méthodes (1)

- Schéma : étude de cohorte prospective

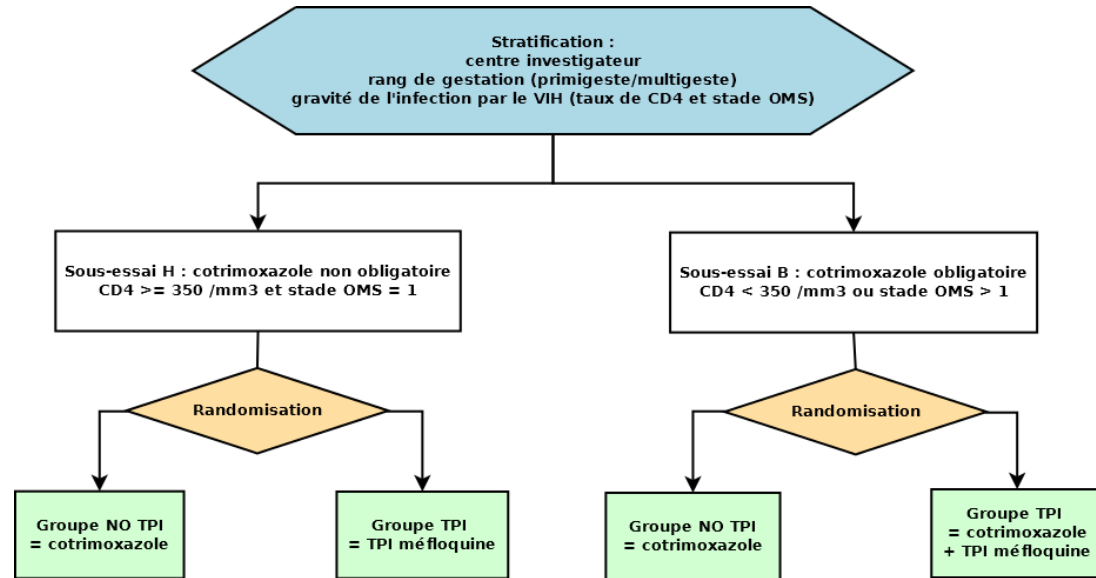
- Ancillaire essai PACOME : prévention du paludisme gestationnel par cotrimoxazole ou méfloquine

- Population :

- Participantes essai PACOME (recrutement : consultation prénatale)
- 5 hôpitaux Cotonou et Porto Novo

- Interventions :

- Traitement antipaludique préventif
- ARV selon recommandations nationales et OMS
- Moustiquaire imprégnée
- Prise en charge évènements intercurrents



# Méthodes (2)

- **Critères d'inclusion**

- Séropositivité pour le VIH
- Résidence permanente dans la zone d'étude
- Femme enceinte de moins de 28 SA
- Âge > 18 ans
- Indice de Karnofsky  $\geq 80$
- Accouchement prévu dans la maternité d'étude
- Consentement éclairé signé

- **Critères de non inclusion**

- Allergie connue aux sulfamides, à la méfloquine ou à la quinine
- Antécédents d'affections rénales, hépatiques, psychiatriques ou neurologique sévères
- Traitement par méfloquine ou halofantrine au cours des 4 semaines précédentes

# Méthodes (3) : définition des cas

- Episode fébrile :
  - Température axillaire  $> 37,5^{\circ}$  C
- Episode fébrile d'origine palustre confirmée :
  - Episode fébrile
  - ET goutte épaisse ou test de diagnostic rapide positif sans autre cause de fièvre
- Episode fébrile d'origine palustre présumée :
  - Episode fébrile
  - ET traitement antipaludique présomptif sans confirmation parasitologique

# Méthodes (4) : analyse statistique

- **Descriptive :**
  - Caractéristiques initiales
  - Episodes fébriles
  - Taux d'incidence des épisodes fébriles d'origine palustre
- **Explicative : régression de Poisson**
  - Variable dépendante : taux d'incidence des EFP :
    - EFP confirmé
    - EFP confirmé ou présumé
  - Variables explicatives :
    - Forcées : âge, CD4, type prophylaxie, centre, gestité, saison à l'accouchement
    - Variables associés à la variable dépendante au risque  $\alpha < 0,30$  dans modèle de Poisson univarié (modèle initial)
  - Procédure pas à pas descendante avec vérification interaction, confusion

# Résultats (1)

- **432 gestantes randomisées (PDV = 6 %)**
  - Strate  $\geq 350$  CD4 par  $\text{mm}^3$  et stade OMS = 1 n = 140
  - Strate  $< 350$  CD4 par  $\text{mm}^3$  ou stade OMS  $> 1$  n = 292

Variable	Moyenne (écart-type)	Effectif (%)
Âge (ans) N = 431	29,2 (4,7)	
Médiane CD4 par $\text{mm}^3$ (interquartile)	342 (230 – 491)	
Sous ARV à l'inclusion N = 429		222 (51,8)
Primigeste		50 (11,6)
Suivi jusqu'à l'accouchement		392 (90,7)

- **86 épisodes fébriles :**
  - 17 EFP confirmés
  - 3 EFP présumés



# Résultats (2)

- Taux d'incidence pour 1000 PA :
  - Paludisme confirmé 127,9 [77,4 – 211,2]
  - Paludisme présumé 22,6 [6,8 – 75,3]
  - Cumul 150,4 [ 94,9 – 238,5 ]

Diagnostic	Nombre d'épisodes (proportion)		p-value (Fisher)
	CD4 < 350 par mm <sup>3</sup> (n = 38)	CD4 ≥ 350 par mm <sup>3</sup> (n = 30)	
Paludisme confirmé (%)	12 (24,5)	5 (13,5)	0,17
TDR seul	5	1	
TDR et GE	7	4	
Paludisme présumé (%)	3 (6,1)	0 (0)	0,25
<b>Paludisme confirmé ou présumé (%)</b>	<b>15 (30,6)</b>	<b>5 (13,5)</b>	<b>0,03</b>
Total	49	37	

# Résultats (3) : facteurs associés aux EFP

Variable	Paludisme confirmé		Paludisme confirmé ou présumé	
	RR*	IC 95 %	RR*	IC 95 %
Âge	1,25	0,70 – 2,27	1,27	0,74 – 2,18
<b>CD4 (pour 50 cellules par mm<sup>3</sup>)</b>	<b>0,83</b>	<b>0,71 – 0,99</b>	<b>0,82</b>	<b>0,71 – 0,96</b>
CTX vs TPI MFQ +/- CTX	1,72	0,61 – 4,89	2,24	0,83 – 6,07
<b>ARV dès le début de la grossesse</b>	<b>0,39</b>	<b>0,12 – 1,21</b>	<b>0,34</b>	<b>0,12 – 0,98</b>
<b>ATCD de paludisme en début de grossesse (avant l'inclusion)</b>	<b>8,89</b>	<b>2,68 – 29,52</b>	<b>7,10</b>	<b>2,35 – 21,49</b>
Primigestité	1,09	0,21 – 5,58	0,84	0,17 – 4,16
Accouchement saison des pluies	0,55	0,20 – 1,54	0,63	0,25 – 1,60

\* Régression de Poisson multivariée ajustée sur le centre investigateur

# Discussion

- **Importance du problème :**
  - TI des EFP confirmés = 127,9 pour 1000 PA
  - TI de 101,6 pour 1000 PA dans population VIH+ adulte sans accès ARV et chimioprophylaxie en Ouganda (French *et al.*, AIDS 2001)
- **Rôle l'immunodépression CD4 :**
  - TI des EFP augmente avec la baisse des CD4
  - Proportion des EFP plus importante chez les gestantes les plus immunodéprimées ? (non prise en compte de la parasitémie => causalité ?)
- **Type de chimioprophylaxie ? (design et puissance non optimaux mais différence importante peu probable)**
- **ATCD de paludisme symptomatique en début de grossesse => capture effet de facteurs non mesurés (risque de transmission...) ?**
- **Précocité du traitement antirétroviral => effet protecteur sur EFP ?**
- **Points forts :**
  - Design longitudinal, complétude du suivi
  - Accès universel TAR, chimioprophylaxie paludisme gestationnel et MILD (représentativité)
- **Points faibles :**
  - Documentation des diagnostics différentiels
  - Causalité des EFP => améliorer la Sp (parasitémie...)
  - Manque de puissance (effectif et efficacité des mesures préventives)

# Conclusion

- EFP : contribution importante à la morbidité des gestantes VIH+ malgré antirétroviraux et traitement antipaludique préventif
- Immunodépression cellulaire : facteur de risque majeur
- Rôle protecteur possible du traitement antirétroviral précoce

# Merci



15<sup>es</sup> JNI, Bordeaux  
du 11 au 13 juin 2014