

10^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie

Juin 2009, Lyon

Session Thématique VIH

La recherche française dans les pays du Sud et les pays du Nord

**Les nouvelles orientations de la
Prévention de la Transmission Mère-Enfant
du VIH (PTME) en Afrique**

Renaud BECQUET

Inserm, Unité 897, Bordeaux, France

PTME en Afrique : un défi non résolu (1)

- VIH : principale cause de mortalité infantile en Afrique
 - forte prévalence de l'infection par le VIH chez femmes en âge de procréer + fertilité élevée des femmes en Afrique
 - en l'absence de prise en charge, plus de 50% des enfants infectés via la TME meurent avant 2 ans
- Risque de TME en l'absence d'intervention de prévention



Transmission in-utero & peri-partum : 15 - 30%



Transmission postnatale : 10 - 20%

Facteurs de risque lié aux pratiques d'allaitement

- Alimentation mixte
- Allaitement prolongé

PTME en Afrique : un défi non résolu (2)

1. Prévention du risque de TME pendant la grossesse

Risque considérablement diminué grâce aux régimes courts d'antirétroviraux (ARV), mais ces régimes sont

- partiellement efficaces,
- génèrent rapidement et fréquemment des mutations de résistance,
- et sont insuffisamment utilisés

2. Prévention du risque de TME pendant l'allaitement

Alternatives à l'allaitement maternel prolongé

- requièrent des moyens importants pour être pratiquées sans mettre en danger la vie des nourrissons (coût des substituts, conseil nutritionnel intensif, suivi pédiatrique)
- donc difficiles à mettre en œuvre au niveau populationnel

Vers l'utilisation universelle de HAART chez les mères infectées par le VIH

- L'utilisation de HAART chez les femmes enceintes est maintenant recommandée
 - pour celles qui ont besoin d'un traitement ARV pour leur propre santé
 - intervention dont l'innocuité chez le nourrisson est à surveiller
 - pas d'excès de risque de mort-né
 - risque plus élevé de petits poids de naissance Tonwe et al. PLoS Med 07
 - taux de TME à 12 mois: 3 à 6% chez les femmes traitées par HAART

Est-ce suffisant pour éliminer le risque de TME en Afrique?

Analyse poolée de 2 cohortes constituées avant l'ère des HAART

- Vertical Transmission Study, South Africa Coovadia et al. Lancet 07
- ANRS Ditrane Plus Study, Côte d'Ivoire Becquet et al. PLoS Med 07
- n = 1,151 paires mère-enfant

| CD4 maternels (anténatal) | N | Enfants VIH+ (n) | Taux de transmission postnatale (%) | Intervalle de confiance à 95% |
|---------------------------|------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| < 200 | 119 | 15 | 15.3 | 9.5-25.2 |
| ≥ 200 | 1032 | 57 | 6.2 | 4.9-8.0 |
| < 350 | 353 | 38 | 12.6 | 9.3-16.9 |
| ≥ 350 | 798 | 34 | 4.8 | 3.4-6.6 |

Analyse poolée de 2 cohortes constituées avant l'ère des HAART

- Vertical Transmission Study, South Africa Coovadia et al. Lancet 07
- ANRS Ditrane Plus Study, Côte d'Ivoire Becquet et al. PLoS Med 07
- n = 1,151 paires mère-enfant

| CD4 maternels (anténatal) | N | Enfants VIH+ (n) | Taux de transmission postnatale (%) | Intervalle de confiance à 95% |
|---------------------------|------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| < 200 | 119 | 15 | 15.3 | 9.5-25.2 |
| ≥ 200 | 1032 | 57 | 6.2 | 4.9-8.0 |
| < 350 | 353 | 38 | 12.6 | 9.3-16.9 |
| ≥ 350 | 798 | 34 | 4.8 | 3.4-6.6 |

Analyse poolée de 2 cohortes constituées avant l'ère des HAART

- Vertical Transmission Study, South Africa Coovadia et al. Lancet 07
- ANRS Ditrane Plus Study, Côte d'Ivoire Becquet et al. PLoS Med 07
- n = 1,151 paires mère-enfant

| CD4 maternels (anténatal) | N | Enfants VIH+ (n) | Taux de transmission postnatale (%) | Intervalle de confiance à 95% |
|---------------------------|------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| < 200 | 119 | 15 | 15.3 | 9.5-25.2 |
| ≥ 200 | 1032 | 57 80% | 6.2 | 4.9-8.0 |
| < 350 | 353 | 38 | 12.6 | 9.3-16.9 |
| ≥ 350 | 798 | 34 | 4.8 | 3.4-6.6 |

Vers l'utilisation universelle de HAART chez les mères infectées par le VIH

- L'utilisation de HAART chez les femmes enceintes est maintenant recommandée
 - pour celles qui ont besoin d'un traitement ARV pour leur propre santé
 - intervention dont l'innocuité chez le nourrisson est à surveiller
 - pas d'excès de risque de mort-né
 - risque plus élevé de petits poids de naissance Tonwe et al. PLoS Med 07
 - taux de TME à 12 mois: 3 à 6% chez les femmes traitées par HAART

Est-ce suffisant pour éliminer le risque de TME en Afrique?

Malheureusement non

- L'utilisation universelle de la HAART maternelle pourrait constituer une solution attractive à ce problème

Faudrait-il alors arrêter la HAART maternelle après l'arrêt de l'allaitement maternel ?

- Recommandations OMS en Afrique : traitement poursuivi uniquement chez les femmes éligibles pour une HAART
 - Mais débuter une HAART pour ensuite l'arrêter chez celles ne remplissant pas ce critère peut s'avérer risqué
 - risque accru d'infections opportunistes ou de décès
 - plus de patients avec des $CD4 < 350$ cellules/ml
- source: SMART & TRIVACAN trials
- Débuter une HAART chez toutes les femmes enceintes
 - continuée tout au long de l'allaitement
 - et uniquement arrêtée chez la petite proportion de femmes asymptomatiques et ayant atteint et maintenu un haut niveau de CD4

Vers une nouvelle génération d'essais de PTME (1)

HAART maternelle universelle

- Administration d'un régime ARV hautement actif chez toutes les femmes infectées par le VIH enceintes et allaitantes
- Une telle stratégie sera utilisable à large échelle dans les pays à ressources limitées si elle est
 1. facile à mettre en œuvre
 2. bonne innocuité chez la mère et l'enfant exposé
 3. efficace pour prévenir la TME
 4. préserve les chances de traitement futurs pour les mères
- Lancement de l'essai ANRS 12200 UMA, coordonné par l'Inserm, unité 897, Bordeaux

Essai ANRS 12200 UMA

Régimes ARV

- Tenofovir-Emtricitabine-Efavirenz (TDF/FTC/EFV - Atripla®)
 - le régime ARV le plus simple en Afrique (1 cachet en une prise par jour)
 - deviendra très certainement le régime clé de première ligne dans les pays à ressource limitées
 - son utilisation à large échelle parmi des femmes en âge de procréer nécessite une documentation minutieuse de son utilisation chez des femmes enceintes et allaitantes

⇒ ***doit être comparé à un régime HAART de référence***

- Régime de référence pour la PTME en Europe et aux USA:
Lopinavir/ritonavir (LPV/r - Kaletra®) + 3TC/ZDV (Combivir®)
(3 cachets en 2 prises par jour)

Essai ANRS 12200 UMA

objectif et schéma d'étude

- Objectif principal
 - évaluer **l'innocuité maternelle et infantile** et **l'efficacité** d'une combinaison de TDF/FTC/EFV comparée à une combinaison de LPV/r and 3TC/ZDV
- Schéma d'étude
 - essai clinique randomisé de non-infériorité chez des femmes enceintes infectées par le VIH en Côte d'Ivoire et Zambie
 - inclusion de 960 femmes et leurs nouveaux-nés

Essai ANRS 12200 UMA

suivi des patientes

- HAART maternelle débutée dès 20 semaines de grossesse
- La décision de continuer la HAART maternelle après l'arrêt de l'allaitement maternel sera basée sur
 - les CD4 maternels à l'inclusion (en prénatal)
 - le stade clinique maternel au moment de l'arrêt de l'allaitement

| Clinical stage at breastfeeding cessation | Baseline CD4 count (cells/ml) | | |
|---|-------------------------------|---------|------|
| | <350 | 350-500 | >500 |
| I | ✓ | ✗ | ✗ |
| II | ✓ | ✓ | ✗ |
| III | ✓ | ✓ | ✗ |
| IV | ✓ | ✓ | ✓ |

✓ ARV regimen continued after breastfeeding cessation

✗ ARV regimen stopped after breastfeeding cessation

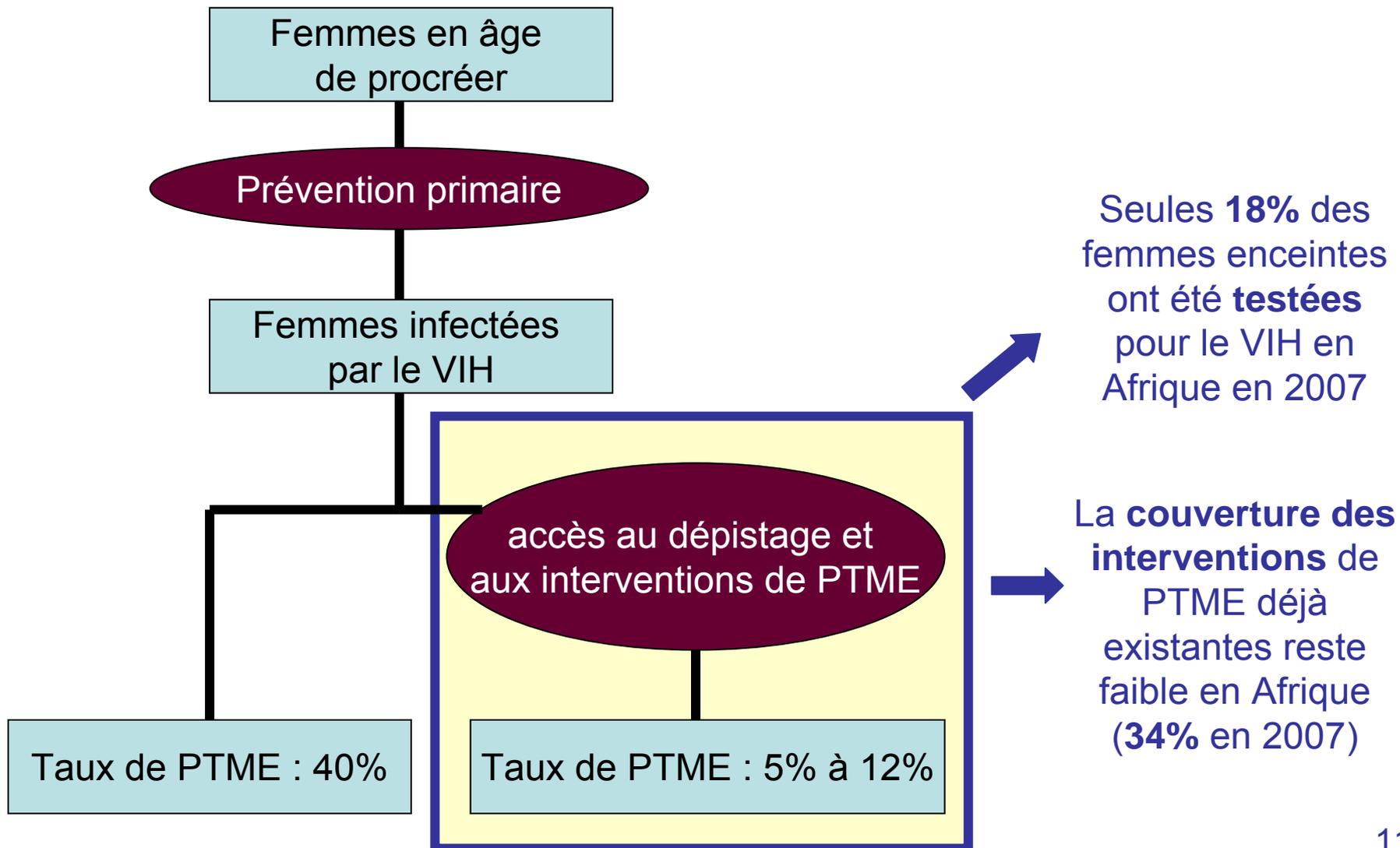
Vers une nouvelle génération d'essais de PTME (2)

prophylaxie ARV de l'enfant allaité

- Autre stratégie : fourniture d'ARV au nourrisson allaité, particulièrement attractive chez les mères non-éligibles pour une HAART
- Exploré dans trois études en Afrique
 - SWEN : 6 semaines de NVP SWEN study group. Lancet 08
 - PEPI : 14 semaines de NVP ou NVP+AZT Kumwenda et al. NEJM 08
 - MITRA : 6 mois de 3TC Kilewo et al. JAIDS 08
- Stratégie efficace de réduction de la TME, mais les **bénéfices sont perdus du fait de l'allaitement au-delà de la période de prophylaxie**, et risque élevé d'émergences de résistances chez les enfants
- Lancement de l'essai ANRS 12174 Promise-PEP, coordonné par le laboratoire de virologie du CHU de Montpellier (Philippe Van de Perre)
 - couverture par prophylaxie ARV tout au long de l'allaitement

Conclusion

Le défi du passage à large échelle des interventions de PTME





The ANRS 12200 **UMA** trial

Steering committee

Coordination center



Unité INSERM 897
Centre de Recherche en Epidémiologie et Biostatistique

Elise Arrivé
Renaud Becquet
François Dabis
Joanna Gliemann
Philippe Morlat

Sponsor



Collaborative centers



PAC-CI program
Abidjan, Côte d'Ivoire

Didier Ekouevi
Apollinaire Horo



Stéphane Blanche
Marie-Laure Chaix
Déborah Hirt
Christine Rouzioux
Jean-Marc Treluyer



Centre for Infectious
Disease Research
in Zambia

Jeffrey Stringer



Hôpital Universitaire des Enfants
Reine Fabiola, Bruxelles

Philippe Lepage