



# JNI

14<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand  
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au  
vendredi 14 juin 2013

Polydome, centre d'expositions  
et des congrès



## Prévention du paludisme chez la femme enceinte infectée par le VIH

Essai randomisé PACOME comparant la prophylaxie par cotrimoxazole au  
traitement préventif intermittent par méfloquine

Camille Fourcade, Lise Denoeud-Ndam, Marcel D. Zannou, Pierre-  
Marie Girard, Michel Cot



Journées Nationales d'Infectiologie, Clermont-Ferrand  
13 juin 2013



14<sup>es</sup> JNI, Clermont-Ferrand  
du 12 au 14 juin 2013

# Interactions VIH-paludisme pendant la grossesse

- **Paludisme et VIH: deux infections les plus importantes en Afrique Subsaharienne en termes de morbi-mortalité** (Abu-Raddad, *Science* 2006)
- **VIH → paludisme gestationnel**
  - Parasitémies + fréquentes et + élevées (Kanya, *JID* 2006. French, *AIDS* 2001)
  - Aggravation des conséquences du paludisme gestationnel: **anémie et PPN** (van Eijk, *AIDS* 2003. Ayisi, *AIDS* 2003. van Eijk, *JID* 2007)
- **Paludisme gestationnel → VIH**
  - ↑ CV périphérique et placentaire (Kublin, *Lancet* 2005. Mwapasa, *AIDS* 2005)
  - Rôle dans la TME ? (Ayoubu, *AJTMH* 2003. Ayisi, *Emerg Inf Dis* 2004)

# Stratégies préventives

- **Recommandations chez la femme infectée par le VIH (OMS 2005)**
  - Moustiquaire imprégnée d'insecticide
  - Traitement médicamenteux:
    - **Traitement Préventif Intermittent (TPI) renforcé (3 doses)**  
*si  $CD4 \geq 350/mm^3$  et stade OMS 1*
    - **Chimio prophylaxie par cotrimoxazole (CTX)**  
*si  $CD4 < 350/mm^3$  et/ou stade OMS  $> 1$*
  - prévention des IO et efficacité anti-palustre (**JAMAIS** démontrée chez la gestante par un essai clinique)
- **Molécules utilisables pour le TPI**
  - Sulfadoxine-pyriméthamine (SP) : choix habituel **MAIS**
    - Emergence de résistance
    - Association contre-indiquée avec le CTX
  - **Méfloquine (MQ)**: Essai TPI au Bénin, SP vs MQ chez VIH- (Briand, *JID* 2009)
    - PPN : MQ = SP
    - Infection placentaire et anémie: MQ  $>$  SP
    - Effets secondaires: vertiges, vomissements

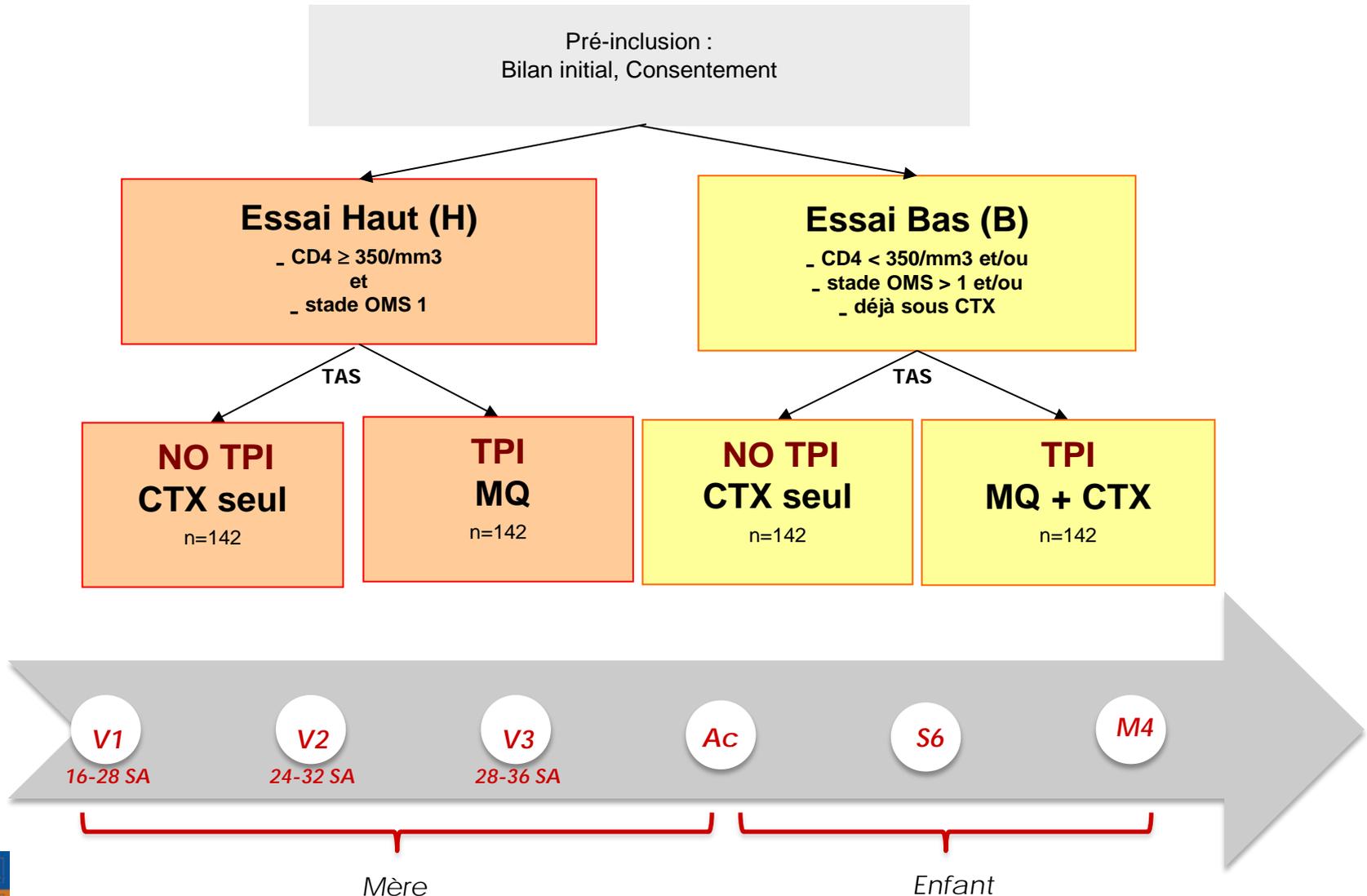
# L'essai PACOME



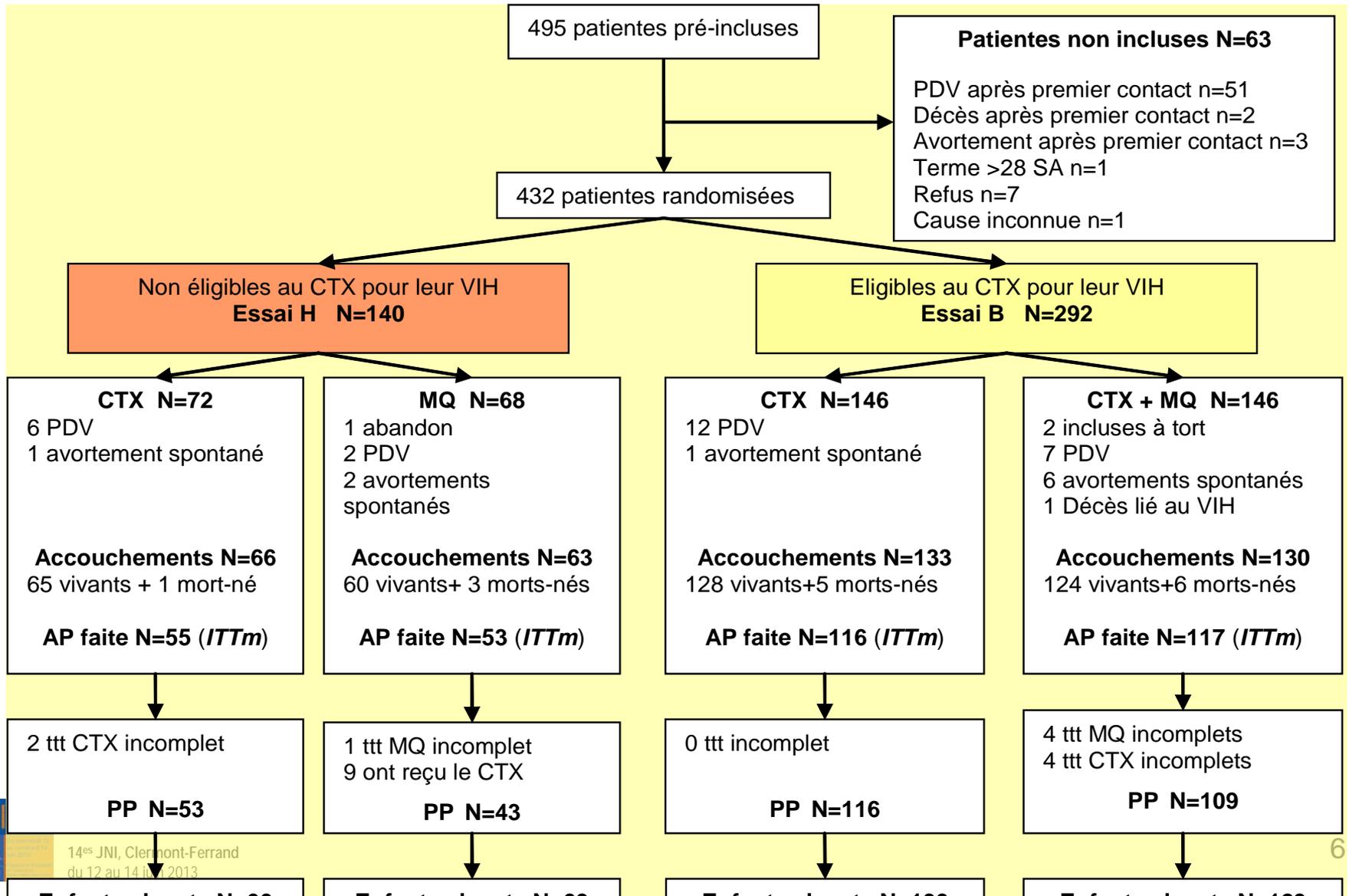
## **Essai de non infériorité, randomisé, sans insu comparant l'efficacité de deux stratégies préventives du paludisme chez la femme enceinte infectée par le VIH**

- **Prophylaxie quotidienne par cotrimoxazole** (2 cp par jour)
  - **TPI renforcé par méfloquine** (3 doses pendant la grossesse)
- Dans 5 centres de PTME au Bénin
    - transmission forte et stable du paludisme
    - prévalence du VIH 1,2% (ONUSIDA 2010)
  - Inclusion de femmes enceintes entre 16 et 28 SA, séropositives, consentantes
  - Critères de non inclusion : allergies, ATCD hépatiques, rénaux, psychiatriques
  - **Critère de jugement principal** :
    - **Prévalence de l'infection palustre placentaire par microscopie (Hypothèse: 2%)**
  - **Critères de jugements secondaires** :
    - Prévalence de l'infection placentaire et périphérique à l'accouchement par PCR
    - Incidence des accès palustres pendant la grossesse
    - Proportion d'enfants avec PPN, nés prématurément
    - Prévalence de l'anémie maternelle à l'accouchement
    - Tolérance des traitements, événements indésirables mère/enfant

# Schéma d'étude



# Résultats : Diagramme de flux



# Caractéristiques à l'inclusion

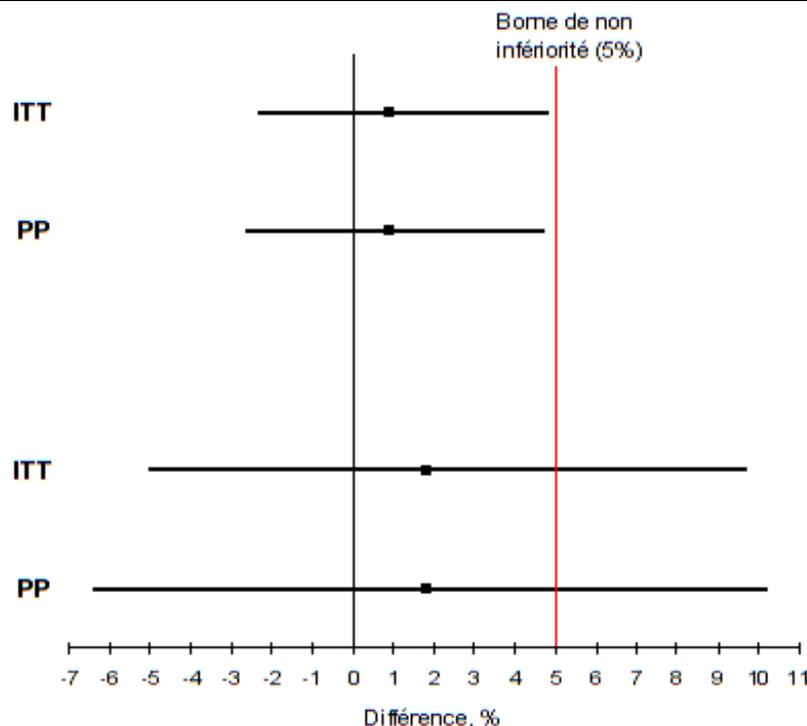
	Essai H				Essai B			
	CTX N=72		MQ N=68		CTX N=146		CTX + MQ N=146	
<b>Données générales</b>								
Age moyen, années (SD) (N=431)	28,7	(5,3)	28,2	(4,9)	29,5	(4,4)	29,7	(4,5)
Lieu d'habitation urbain	54	(75%)	42	(62%)	94	(64%)	90	(61%)
Poids moyen, Kg (SD)	66,8	(14,5)	63,3	(11,9)	62,3	(11,8)	60,9	(11,8)
IMC moyen, Kg/m <sup>2</sup> (SD) (N=427)	26,1	(5,3)	24,9	(4,2)	24,6	(4,4)	24,0	(4,2)
Nombre de primigestes	11	(15%)	8	(12%)	17	(12%)	14	(10%)
Age gestationnel moyen	22,1	(4,2)	21,0	(4,0)	21,8	(3,8)	21,7	(3,5)
<b>Données relatives au paludisme</b>								
TPI antérieur par SP (N=430)	15	(21%)	5	(7%)	23	(16%)	16	(11%)
Parasitémie palustre à l'inclusion (goutte épaisse)	6	(9%)	4	(6%)	5	(3%)	8	(5%)
PCR paludisme positive à l'inclusion (N=407)	58	(41%)	23	(35%)	49	(36%)	58	(41%)
<b>Données relatives au VIH</b>								
Médiane d'ancienneté du diagnostic, mois (IQR) (N=424)	24	(1-48)	12	(2-45)	14	(1-37)	15	(1-43)
Taux de CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> )	570	(166)	560	(125)	257	(120)	299	(154)

ARV initiés pendant cette grossesse: 70% essai H, 60% essai B.

Médiane **22 SA** : AZT-3TC-EFV, AZT-3TC-NVP

# Critère de jugement principal : infection placentaire par microscopie

	Essai H		Essai B	
	CTX	MQ	CTX	CTX + MQ
<b>ITTm (N=341)</b>				
Pourcentage d'échec (apposition placentaire positive (IC 95%))	1,8% (0,05-9,7)	0% (0-6,7)	0,9% (0,02-4,7)	0% (0-3,1)
n/N	1/55	0/53	1/116	0/117
Différence (LSIC)	+1,8% (+9,7%)		+0,9% (+4,8%)	
<b>PP (N=321)</b>				
Pourcentage d'échec (apposition placentaire positive (IC 95%))	1,9% (0,05-10,1)	0% (0-8,2)	0,9% (0,02-4,7)	0% (0-3,3)
n/N	1/53	0/43	1/116	0/109
Différence, IC95% ou LLCI	+1,9% (+10,2%)		+0,9% (+4,7%)	



# Critères de jugement secondaires

	Essai H			Essai B		
	CTX	MQ	p	CTX	CTX + MQ	p
	n/N (%) ou moyenne (ECT)	n/N (%) ou moyenne (ECT)		n/N (%) ou moyenne (ECT)	n/N (%) ou moyenne (ECT)	
<b>Parasitologie</b>						
PCR paludisme sur sang placentaire						
ITTm (N=302)	3/49 (6,1)	2/45 (4,4)	1	5/103 (4,9)	0/105 (0)	<b>0,03</b>
PP (N=284)	3/47 (6,4)	2/36 (5,6)	1	5/103 (4,9)	0/98 (0)	0,06
PCR paludisme sur sang périphérique à l'accouchement						
ITTm (N=318)	5/50 (10,0)	1/48 (2,1)	0,21	8/114 (7,0)	5/106 (4,7)	0,57
PP (N=282)	5/45 (11,1)	1/33 (3,0)	0,24	8/106 (7,6)	5/98 (5,1)	0,57
Incidence cumulée du paludisme						
ITTm (N=392)	2/66 (3,0)	1/63 (1,6)	1,00	2/133 (1,5)	4/130 (3,1)	0,44
PP (N=321)	2/53 (3,8)	0/43 (0)	0,50	2/116 (1,7)	3/109 (2,8)	0,47
<b>Anémie à l'accouchement (&lt;9,5 g/dl)</b>						
ITTm	4 (9,4)	4 (8,5)	1	20 (18,5)	12 (12,5)	0,25
PP	5 (11,4)	3 (9,4)	1	16 (16,3)	9 (10,8)	0,39
<b>Conséquences chez l'enfant</b>						
Petit poids de naissance (<2500 grammes)						
ITTm	<b>N=64</b>	<b>N=57</b>		<b>N=126</b>	<b>N=119</b>	
PP	6 (9,4)	8 (14,3)	0,57	26 (20,6)	24 (20,2)	1
PP	4 (4,5)	7 (18,0)	0,20	21 (18,9)	19 (19,0)	1
Prématurité (<37 SA)						
ITTm	4 (7,0)	4 (6,3)	1	14 (11,8)	18 (14,3)	0,58
PP	4 (7,8)	3 (7,8)	1	11 (11,0)	16 (14,4)	0,54

# Événements indésirables

- Chez les mères:
  - **Événements indésirables graves:**
    - 3 décès maternels (1 lié au VIH, 2 hémorragies de la délivrance)
    - **25** avortements/FCS/MFIU/morts-nés (**6%**) (dont les 2/3 sous MQ)
    - Données littérature femmes enceintes VIH en Afrique: **5-7%** (*Marazzi, 2011*)
    - 1 psychose du post-partum, 5 pré-éclampsies sévères, 4 hémorragies
    - **Pas de différence significative entre les groupes de l'essai**
  - **Effets secondaires MQ:**
    - **Vertiges, nausées, vomissements** : **57%** des femmes
    - Intensité légère ou modérée, sédation en général spontanée < 48h
    - Seule 4 femmes ont refusé de continuer la MQ
  - **Effets secondaires CTX: 4 rashes** dont **1** a nécessité l'arrêt du CTX
- Chez les enfants:
  - **Événements graves: 18 décès (4,6%)**
    - Principales causes: infection néonatale, diarrhée aiguë
    - 2 cas TME VIH confirmés (dont un décès): **taux < 1%**

# Discussion

- **Efficacité**
  - L'analyse dans l'essai B : **non infériorité du CTX seul** par rapport à CTX+MQ
  - Par **PCR**: Aucune infection placentaire avec **MQ+CTX, supérieure au CTX seul**
- **Tolérance**
  - **MQ**: concordances avec femmes VIH - : EI fréquents mais bénins
  - **CTX**: très rares réactions cutanées
- **Limite**
  - **Faible recrutement essai H: puissance insuffisante pour conclure**
  - Difficultés de recrutement liées au diagnostic tardif du VIH (taux de CD4 médian: 342/mm<sup>3</sup>)

# Retombées de santé publique

- **Concernant la prophylaxie quotidienne par CTX**
  - Suffisamment efficace seule pour prévenir le paludisme gestationnel chez la femme enceinte séropositive (avec CD4 bas)
  - Peut être envisagée comme moyen de prévention chez **toutes** les femmes quel que soit leur niveau de CD4: **Simplification du schéma**
  - Parallèle avec les stratégies de PTME: ARV pour toutes quels que soient les CD4 (OMS 2012)
    - **Harmonisation de la prise en charge des gestantes séropositives**
- **Concernant le TPI par MQ**
  - Très grande efficacité parasitologique démontrée
  - Présente l'avantage de prises supervisées (observance)
  - Tolérance moyenne à cette dose mais pas d'effets graves
    - **Reste envisageable à moyen terme** dans cette population, lorsque les résistances aux sulfamides se seront développées



**Merci pour votre attention**

**Merci à tous les acteurs  
/collaborateurs de PACOME**