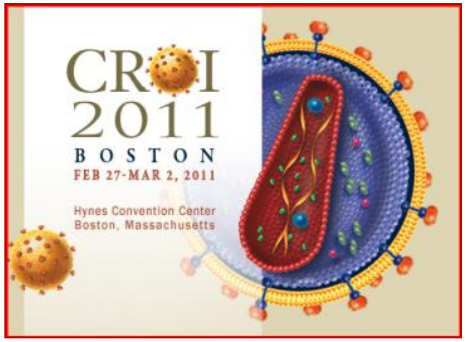
Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE
& INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Restitution Mère-Enfant

Post-CROI « Pays du Sud »
Epicentre & Solthis
Jussieu, le 28 avril 2011

Dr Roland Tubiana
CHU Pitié-Salpêtrière



Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

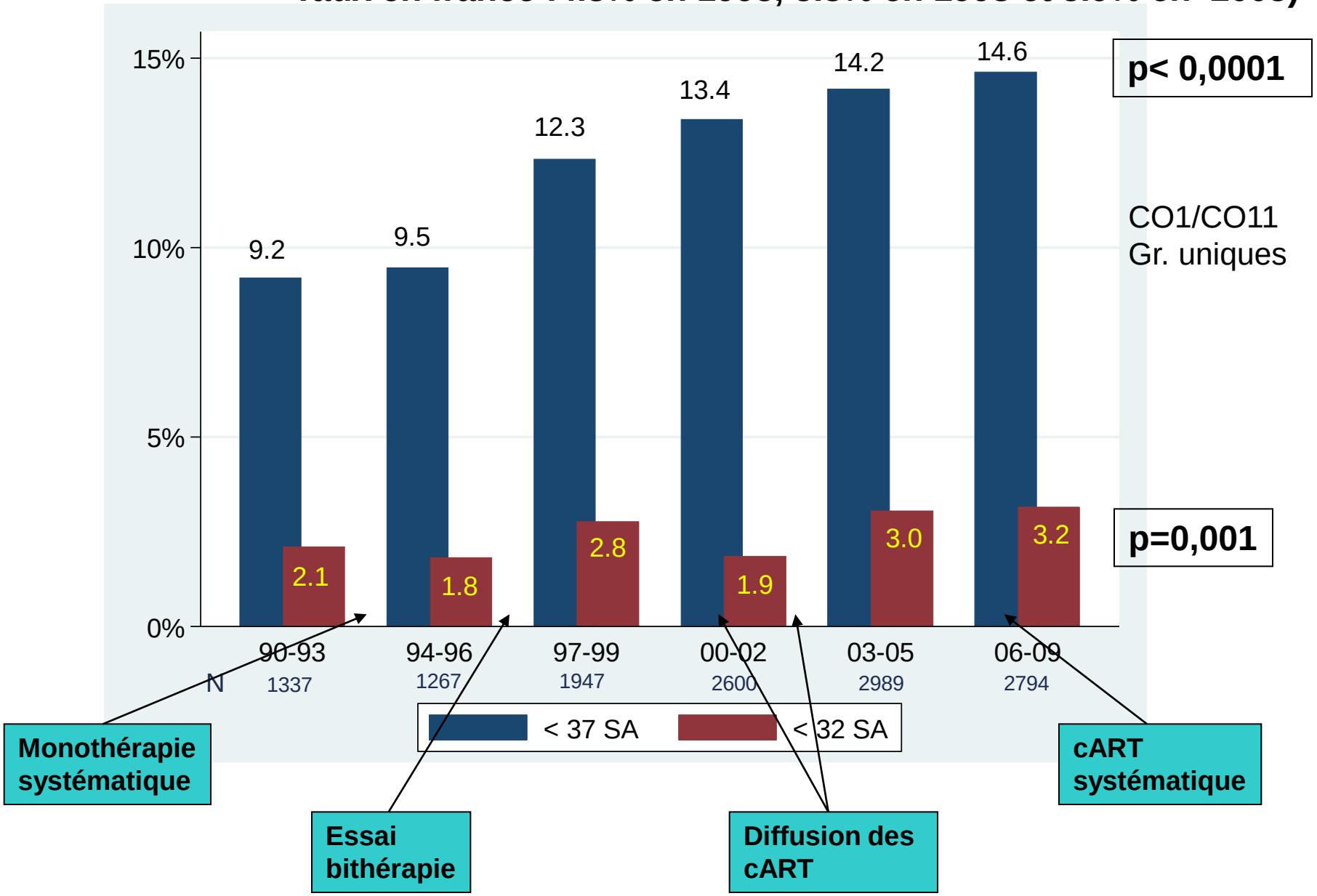
Mère – Enfant à la CROI

- 1Session Orale
- 1 Session Discussion à theme : « HAART during pregnancy and preterm delivery »

- 44 posters enfants
- 30 posters MTCT

Evolution calendaire de la prématurité (EPF)

Taux en france :4.3% en 1995, 5.3% en 1998 et 5.9% en 2005)



Augmentation du taux de prématurité entre 1999 et 2009 dans ANRS EPF/CO1/11

- Le taux de prématurité est passé de 9,2 % en 1990-93 à 14,3 % en 2005-09
- Il s'agit plus de prématurité induite (accouchements déclenchés pour complications obstétricales) que spontanée

Taux et risque de prématurité (analyse multivariée ajustée*, n = 945)

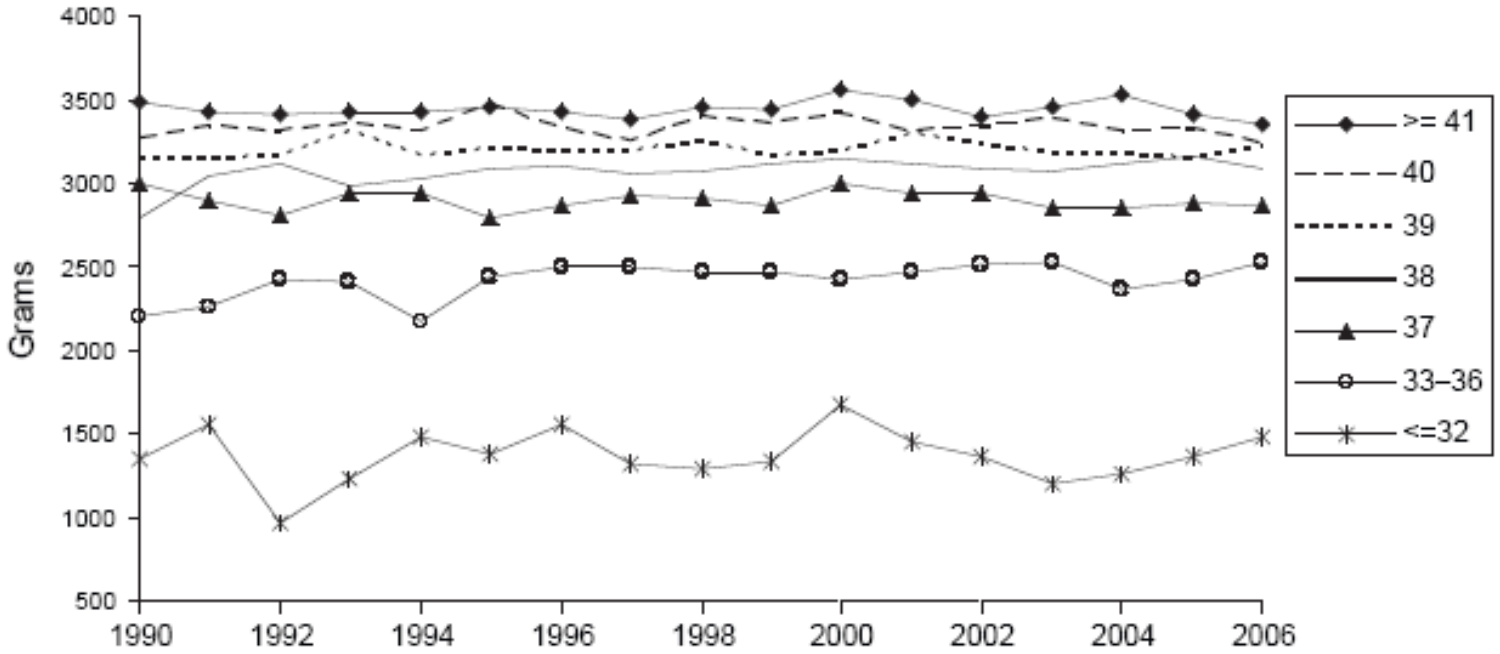
	% < 37 SA	(n/N)	HR ajusté	IC 95 %	p
Statut marital					
Couple ou père connu	12,9	(153/1187)	1		0,06
Célibataire et père inconnu	25,8	(17/66)	1,87	(0,97-3,61)	
Age gestationnel en début de suivi					
≤ 20 SA	11,8	(106/897)	1		0,009
> 20 SA	17,9	(56/313)	1,72	(1,15-2,57)	
Groupe CDC le plus élevé					
A/B	12,8	(150/1168)	1		0,04
C	26	(13/50)	2,1	(1,04-4,23)	
Type de traitement ARV					
Avec IP non boosté	9,1	(17/187)	1		0,03
Avec IP/r	14,4	(153/1066)	2,03	(1,06-3,89)	

* Ajustement sur âge maternel, UDIV, IMC, tabac, AMP, co-infection VHC, CV préthérapeutique

- L'exposition au ritonavir est associée à un sur-risque significatif de prématurité en analyse multivariée

Sibiude J, CROI 2011, Abs. 743

Evolution calendaire du poids de naissance du Nouveau né selon le terme (EPF 1990-2006)



Pas d'influence du traitement antirétroviral sur un retard de croissance (le poids ou taille) de naissance ajusté sur le terme ou Z-scores

Briand N AIDS 2009 Jun 19;23(10):1235-43.

Essai de PTME Mma Bana au Botswana : Allaitement maternel et traitement ARV de la mère pendant 6 mois

	Bras A (TZV)	Bras B (LPV/r/CBV)	Bras obs. (NVP/CBV)
Critères virologiques principaux : CV < 400 c/ml			
Accouchement (n = 709)	96 %	93 %	94 %
Pendant l'allaitement (n = 669)	92 %	93 %	95 %
Critère principal transmission Mère-Enfant : infections VIH/naissances vivantes			
In utero	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)
Intrapartum	0	0	0
Allaitement	2 (0,7 %)	0	0
Total cumulé à 6 mois	5 (1,8 %)*	1 (0,4 %)*	1 (0,6 %)

* Comparaison A versus B : p = 0,53

Taux global de transmission à M6 : 1 % (IC 95 % : 0,5-2)

Shapiro R, AAS 2005, Abs. WELBB101

ASSOCIATION De l'utilisation d'inhibiteurs de protéase pendant la grossesse et prématurité mais sans effets nocifs chez les enfants au Botswana Abst 746

- Essai randomisé
- Femmes naives ARV (CD4>200)
- 26-34 semaines
- 530 Rando: Lopi/r +AZT/3TC (n= 267)
  ou Abaca/AZT/3TC (n= 263)
- Premas (<37s) 21.4% (IP) vs 11.8% (nucs) p=0.003

……Mais à M6

- Hospitalisation des enfts: 12.7%vs 14.8
- Mortalité enfts: 1.5%vs 1.1%

Pas de différences morbi/mortalité pour les enfants

Abstrct 123 LB 6 mois vs 6 semaines nvp chez l'enfant pdt allaitement maternel (afsud,ouganda,tanzanie)

HPTN046 (double aveugle)

- 759 extd NVP mois et 753 pbo enfts non infectés à S6 Allaités

-29% des mères sous HAART (221/219) à S6 et 32% à M6

-Sous HAART … 0.2% infections à M6 (0.5 vs 0)

- No HAART (CD4>350): 2.4% TME VIH

: (**1.4% extd et 3.4% plbo** p= 0.027)

-AE: 19 et 17%

-Mortalité = ds les deux groupes mais ++ 2/3 après sevrage (6mois)

- **Conclusion des auteurs** : poursuite à 6 mois nvp enft bénéfique si la mère n'est pas traitée ARV

- (Autre conclusion à mon avis: poursuite du traitement ARV des mères jusqu'à sevrage et si impossible poursuite prophylaxie de l'enft jusqu'au sevrage)

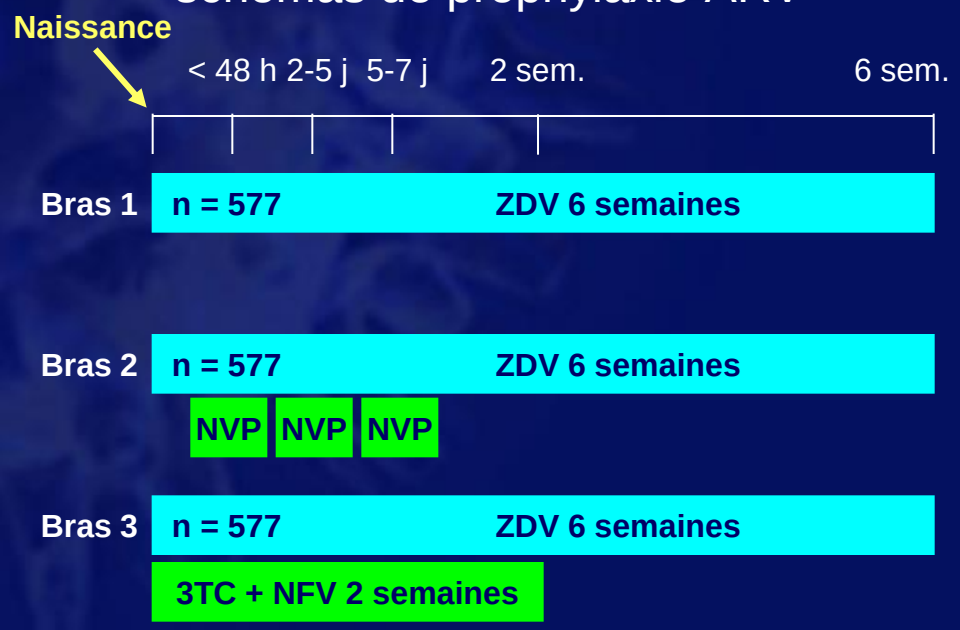
-**Poster 747 Botswana(Mma Bana)**

-Traitement mères poursuivi jusqu' à 6 mois (sevrage) associé à mortalité maternelle et infantile faible à 24 mois mais:

- Surmortalité à l'arret des ARV pour les mères et après sevrage chez les enfants!!

Essai HPTN040/PACTG1043 : recherche du meilleur schéma ARV néonatal en cas de diagnostic de l'infection VIH maternelle au moment de l'accouchement (1)

- Hypothèse
  - Multithérapie plus efficace que monothérapie par ZDV
- Schéma de l'essai
  - Essai international randomisé ouvert comparant efficacité, sécurité et tolérance de 3 schémas de prophylaxie ARV



- Mesures associées
  - ARV débutés avant H48
  - Allaitement artificiel exclusif
- Analyse
  - Efficacité à 3 mois
  - Exclusion de l'analyse d'efficacité des enfants avec ADN VIH+ à la naissance

Nielsen-Saines K, CROI 2011, Abs. 124LB

Abstrct 124 LB (Bresil, Afsud, Argentine,Usa)

. 3 régimes chez des enfants nés de mères n'ayant reçu aucun traitement ARV pdt le grossesse et n'allaitant pas ; traitement ds les 48h post naissance

- 1° **AZT** 6 semaines
- 2° **AZT plus 3 doses de nvp** dans la première semaine
- 3° **AZT +nelfinavir Plus 3TC pdt deux semaines**
- N= 1684 enfants
- **Total in utero infections** = 93 (5.7%) idem ds les 3 bras

- ,**intrapartum(infections àM3)** = 47 (3.2%) avec

-4.9% (n=24) sous azt
- 2.2% (n= 11) sous azt et nvp
- 2.5% sous azt +nelfi+ 3tc (n=12)
-**Difference significative entre azt et les deux autres bras ..P= 0.034**
-**En multivariée : CV maternelle et type de traitement de l'enfant**
-Neutropenie plus importante dans le bras tri(3TC et AZT)

Essai HPTN040/PACTG1043 : recherche du meilleur schéma ARV néonatal en cas de diagnostic de l'infection VIH maternelle au moment de l'accouchement (2)

- Caractéristiques des mères (n = 1 745)
  - Age : médiane 26 ans
  - Lymphocytes CD4 : médiane 463/mm^3
  - CV VIH : médiane 4,17 $\log_{10}$ c/ml
  - Accouchement : 36 % césarienne, ZDV per-partum 41 %

- Caractéristiques des nouveau-nés
  - Poids de naissance : médiane = 3 kg
  - Age gestationnel > 36 SA chez 90 %
  - Taux de perdus de vue : 3,6 %

	Globale	ZDV	ZDV + NVP	ZDV + 3TC + NFV	p
Mortalité	2,6 % (aucun décès imputable au traitement)	2,0 %	2,8 %	3,1 %	0,49
Transmission intra-partum du VIH (évaluée à S6)	3.2%	4,9 %	2,2 %	2,5 %	0,045

Nielsen-Saines K, CROI 2011, Abs. 124LB

Essai HPTN040/PACTG1043 : recherche du meilleur schéma ARV néonatal en cas de diagnostic de l'infection VIH maternelle au moment de l'accouchement (3)

Facteurs de risque de transmission (RLMA*)

	OR (IC 95 %)	p
Bras de traitement		
ZDV + 3TC + NFV	0,48 (0,24 - 0,99)	0,0452
ZDV + NVP	0,41 (0,19 - 0,82)	0,0171
ZDV	1,0	
CV (par $\log_{10}$ c/ml)	2,09 (1,42 - 3,09)	0,0002
CD4 (par 100 CD4/mm^3)	0,96 (0,86 - 1,07)	0,4276

* Régression logistique multivariée ajustée

Toxicité (grade ≥ 2)

Sujets avec des résultats anormaux	ZDV	ZDV + NVP	ZDV + 3TC + NFV	Total	p
Anémie	153	131	147	431	0,307
Neutropénie	93	84	153	330	< 0,0001
Transaminases (ASAT)	18	11	14	43	0,428
Thrombopénie (< 75 000)	9	7	10	26	0,750
Total	286	246	332	864	

- Facteurs non associés
  - âge, origine ethnique ou géographique, CD4, syphilis maternelle, âge gestationnel, mode d'accouchement, ZDV per-partum

- Conclusions
  - les multithérapies sont plus efficaces que la monothérapie
  - la bithérapie est mieux tolérée et pourrait être préférée si non associée à une majoration du risque de résistance

Nielsen-Saines K, CROI 2011, Abs. 124LB

Essai IMPAACT P1060 : NVP vs LPV/r (+ ZDV/3TC) chez des enfants VIH+ jamais exposés à NVP : essai randomisé Malawi /AFSUD /Inde (1)

Schéma de l'étude

Cohorte 1
exposition à NVPdu
→ NVP/ZDV/3TC
→ LPV/r/ZDV/3TC

n = 288 dans chaque cohorte

Cohorte 2
pas de NVPdu
→ NVP/ZDV/3TC
→ LPV/r/ZDV/3TC

- L'infériorité de NVP avait déjà été démontrée dans la cohorte 1 des enfants ayant reçu une dose unique de NVP à la naissance
- Les résultats de la cohorte 2 sont présentés ici

- Absence d'exposition à NVP affirmée par
  - naissance avant accès à NVPdu
  - naissance avant diagnostic de VIH chez la mère
  - données du dossier de la mère et de l'enfant ou de l'interrogatoire considérées comme fiables

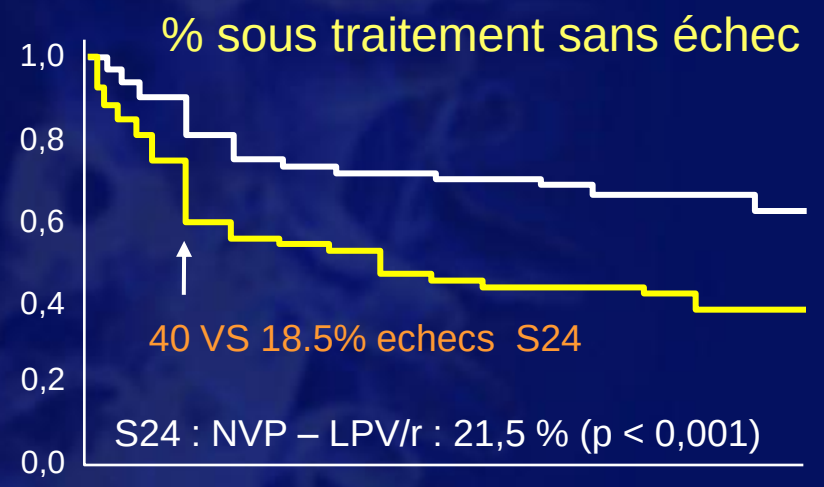
- Critère de jugement principal
  - Échec virologique ou arrêt (toutes causes) du traitement avant S24
  - Échec virologique défini par
    - Baisse de CV < 1 $\log_{10}$ c/ml à S12-S24
    - CV > 400 c/ml à S24

Palumbo P, CROI 2011, Abs. 129LB

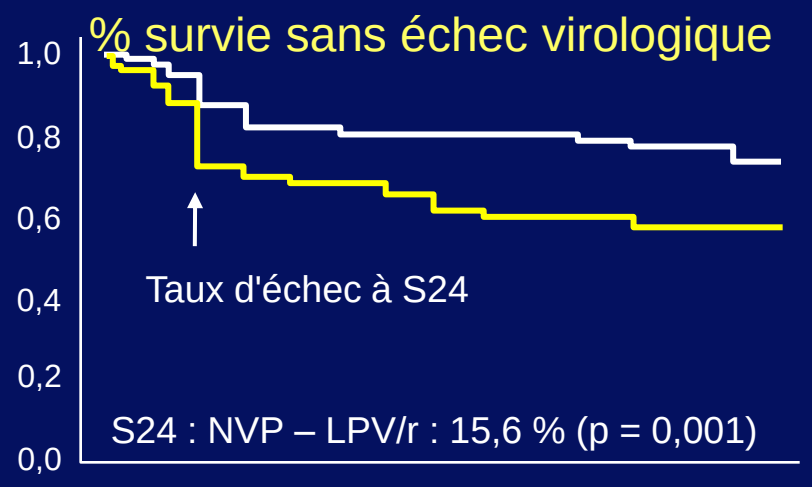
Essai IMPAACT P1060 : NVP vs LPV/r (+ ZDV/3TC) chez des enfants VIH+ jamais exposés à NVP : (2)

- Octobre 2010 : recommandation du DSMB d'interrompre l'essai en raison d'une différence significative entre les 2 bras

- Résultats sur les données à l'arrêt de l'essai
  - 288 enfants, âge médian inclusion : 1,7 ans (73 % > 1 an)
  - CV inclusion: 535000 cops/ml



Sem.	0	24	48	72	96	120	144	168
N à risque								
NVP	147	109	68	47	25	20	12	7
LPV/r	140	125	93	54	33	26	17	9



Sem.	0	24	48	72	96	120	144	168
N à risque								
NVP	147	124	78	55	31	24	16	7
LPV/r	140	131	100	60	37	30	19	10

Palumbo P, CROI 2011, Abs. 129LB

Toxicité néonatale du Kaletra® en solution buvable (1)

- Par le passé, 2 articles ont rapporté la survenue d'effets indésirables chez des prématurés à la suite de prise de Kaletra® en solution buvable *(Lopriore E, AIDS 2007 et McArthur M, Ped Infect Dis J 2009)*

- Objectif de l'étude : rechercher dans la base nationale américaine de pharmacovigilance de la FDA toutes les notifications d'effets indésirables avec Kaletra® en solution buvable chez les enfants < 2 ans

- Contexte réglementaire
  - l'OMS a fixé la dose maximale quotidienne tolérable de propylène glycol (PG) dans l'alimentation à 25 mg/kg
  - l'EMA recommande de ne pas dépasser une concentration sanguine d'éthanol (EtOH) de 0,125 g/l à la suite d'une unité de prise d'un médicament
  - la FDA a approuvé l'utilisation de Kaletra® chez les enfants > 14 jours alors que les recommandations américaines HIV/AIDS déconseillent son utilisation chez les prématurés en période post-natale immédiate

Boxwell D, CROI 2011, Abs. 708

Toxicité néonatale du Kaletra® en solution buvable (2)

- Kaletra® en solution buvable contient 356,3 mg/ml d'éthanol (42 % v/v) et 152,7 mg/ml de propylène glycol
- Les C_{max} de LPV sont de 5,2 ± 1,8 mg/l chez les enfants nés à terme d'environ 6 semaines recevant des doses de LPV/r de 300/75 mg/m^2 x 2/j (Etude PK1030)

- Contexte pharmacocinétique
  - EtOH et PG sont métabolisés par l'alcool déshydrogénase hépatique (ADH) respectivement à 95 % et 55-75 %. PG est ensuite transformé en acide lactique et 25-45 % sont éliminés inchangés dans l'urine
  - Inhibition compétitive de l'ADH par EtOH qui engendre une majoration de l'exposition au PG
  - $T_{1/2}$ de PG chez les enfants prématurés ~ 19,3 heures
  - Passage transplacentaire du LPV ~ 5-25 % in vivo
  - Equipement enzymatique (ADH, CYP3A4) et fonctions rénales du nouveau né sont immatures

Boxwell D, CROI 2011, Abs. 708

Toxicité néonatale du Kaletra® en solution buvable (3)

- Résultats
  - 10 cas (7 filles) ont été trouvés dans la base US de pharmacovigilance
  - Evolution fatale (n = 1), pronostic vital engagé (2), hospitalisation (4)
  - 8/10 prématurés, poids moyen : 1 520 g, surface corporelle : 0,125 m^2
  - Kaletra® solution orale :
    - âge de 1er traitement : jour de naissance (n = 7), J1 (1), J34 (1)
    - dose : 230 mg/m^2 bid (n = 2), 300 mg/m^2 (2), 30 mg tid (2), 40 mg bid (1), 20 mg/kg (1), 520 mg qd (1)
  - Autres ARV associés (n = 6) : ZDV (6), 3TC (4), NVP (1)
  - Chronologie des effets indésirables :
    - survenue le jour même (n = 1), à J2 (2), à J3 (2), à J6 (3) et à J20 (1)
    - disparition ou amélioration après arrêt de Kaletra® : à J1 (n = 1), à J2 (1), à J3 (1), dans les 72 h (1) et dans les 5 jours (1)
  - Concentrations plasma de LPV les plus élevées : 16,2 à 29,2 mg/l (n = 5)
  - Concentrations sanguines d'EtOH de 0,065 à 1,11 g/l (n = 7)
  - Doses de PG ingérées : 76,5 à 541,2 mg/kg/j

- Symptomatologie : toxicité cardiaque (n = 7), insuffisance rénale aiguë (5), ↘ Clcr (1), ↗ lactatémie (2), ↗ kaliémie (4), insuffisance respiratoire (2), hypotonie (1), EEG anormal (1) et dépression SNC (1)

Boxwell D, CROI 2011, Abs. 708

ABST 696 : connaissance de leur infection par les ados (cote d'Ivoire) E. Arrivé et al

- 5 centres Abidjan
- 560 Ados 10-21 ans : ART initiation (med: 12 ans)
- 75% orphelins d'au moins 1 parent
- 44% savaient qu'ils étaient VIH + !!!
- Survie 30 mois après initiation HAART :

- 88% vs 95% (ignorent / connaissent) et 67% si non renseigné
- Ajusté sur immunodepression initiale

RR mortalité : 0.34 si HIV connu et 3.1 si non renseigné par rapport à non connu ..

Conclusion: Bénéfice sur la survie de la connaissance de l'infection chez les jeunes ++

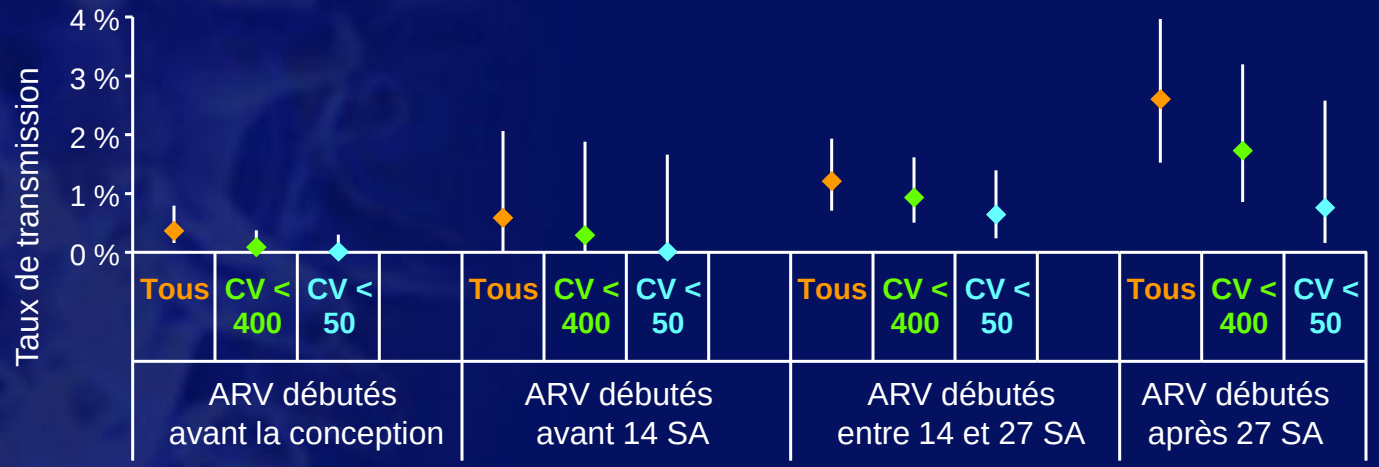
Abst 697 ; Thailande : effet positif de la connaissance de l'infection (disclosure) sur le score de depression, la qualité de vie, (a 11.6+/- 2 ans)

Posters : 740 (Botswana), 742 (Thailand)

- CART > ZDV pour PMTCT
- Durée de traitement trop courte = facteur predictif de transmission (pas les CD4 ni le regime (nnrti ou IP)

Le risque de TME du VIH est d'autant plus faible que le traitement ARV est débuté tôt : étude dans ANRS EPF/CO1/11

Taux de transmission (n/N) selon la date de début de traitement ARV et CV à l'accouchement													
Début ARV	**Avant conception**			**1er T (< 14 SA)**			**2ème T (14-27 SA)**			**3ème T (≥ 28 SA)**			**p**
CV à l'accouchement	**%**	n	N	**%**	n	N	**%**	n	N	**%**	n	N	
Ensemble	**0,4**	8	1 873	**0,6**	2	347	**1,2**	18	1 490	**2,6**	18	699	< 0,01
< 400 c/ml	**0,1**	2	1 629	**0,3**	1	292	**0,9**	12	1 289	**1,7**	9	522	< 0,01
< 50 c/ml	**0,0**	0	1 275	**0,0**	0	220	**0,6**	5	851	**0,7**	2	278	0,045

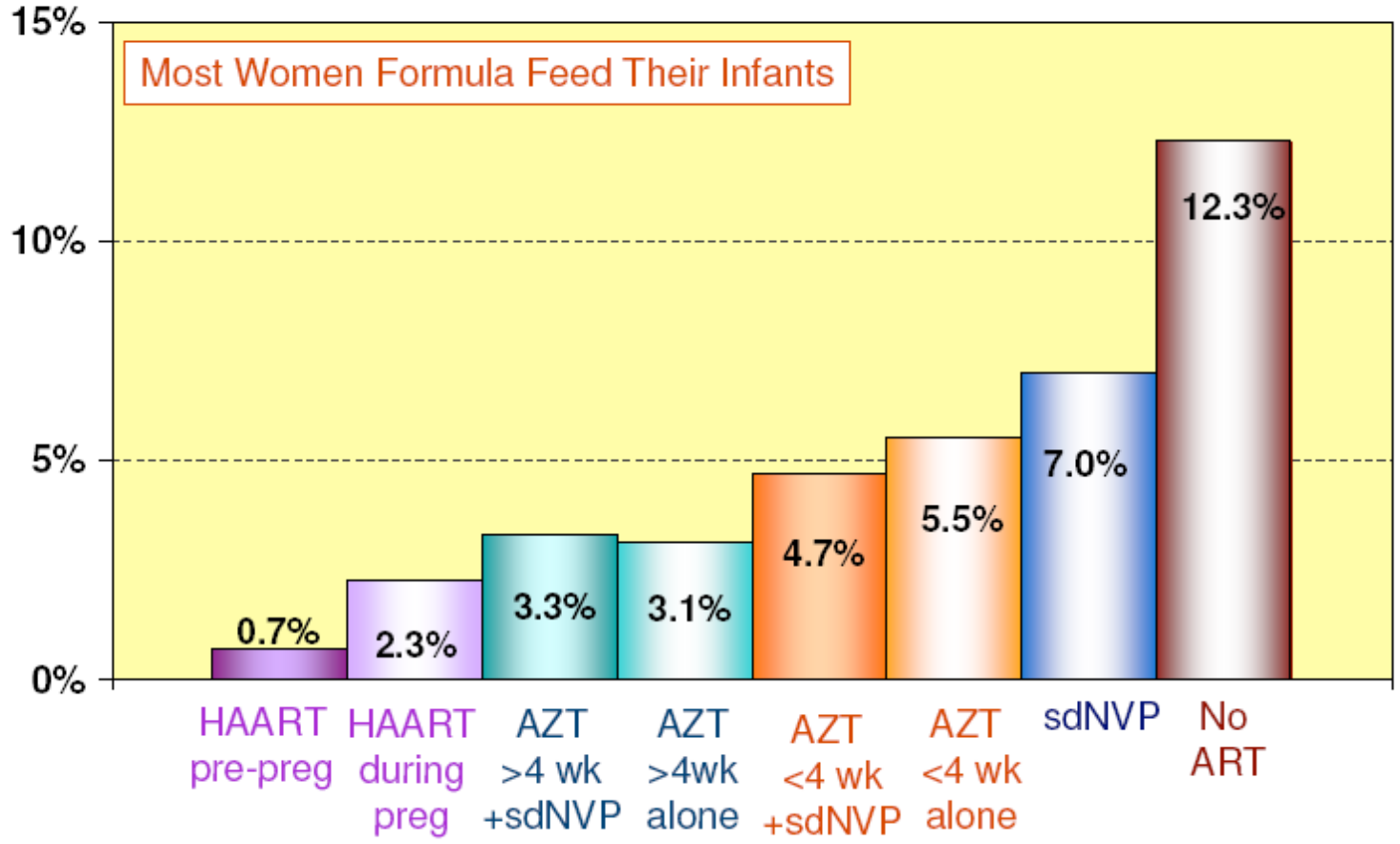


- Le taux de TME est égal à 0 si la CV est < 50 c/ml à l'accouchement et le traitement ARV entrepris avant 14 SA voire avant le début de la grossesse
- Il faut donc probablement envisager de débuter le traitement ARV dès que la grossesse est connue (voire planifiée)

Tubiana R, CROI 2011, Abs. 735

MTCT at Age 6 Weeks by ARV Regimen
Botswana National Data Oct 2006-Nov 2007

Tlale J et al. IAS Mexico City Aug 2008 (Abs ThAC04)



Results of HIV-test of 10 516 children born to HIV-infected

Lyne Mofenson, update on the Science of Prevention of MTCT , 2009

Etude PRIMEVA/ANRS135 : LPV/r vs LPV/r + ZDV/3TC au cours de la grossesse (1)

Schéma de l'essai

Grossesse | **Accouchement**

Screening
20-24 SA

VIH-1+
Pas d'exposition aux IP
(sauf grossesse antérieure)
CD4 ≥ 350/mm³
200 ≤ CV < 30 000 c/ml
Pas de facteur de risque de prématurité

J0
26 SA

Lopinavir/r

ZDV perfusion

S2, S4, S8*, S12

S4 **S12**

Lopinavir/r
+ ZDV/3TC

Randomisation 2:1
à 25 SA

Nouveau-né
(allaitement artificiel)

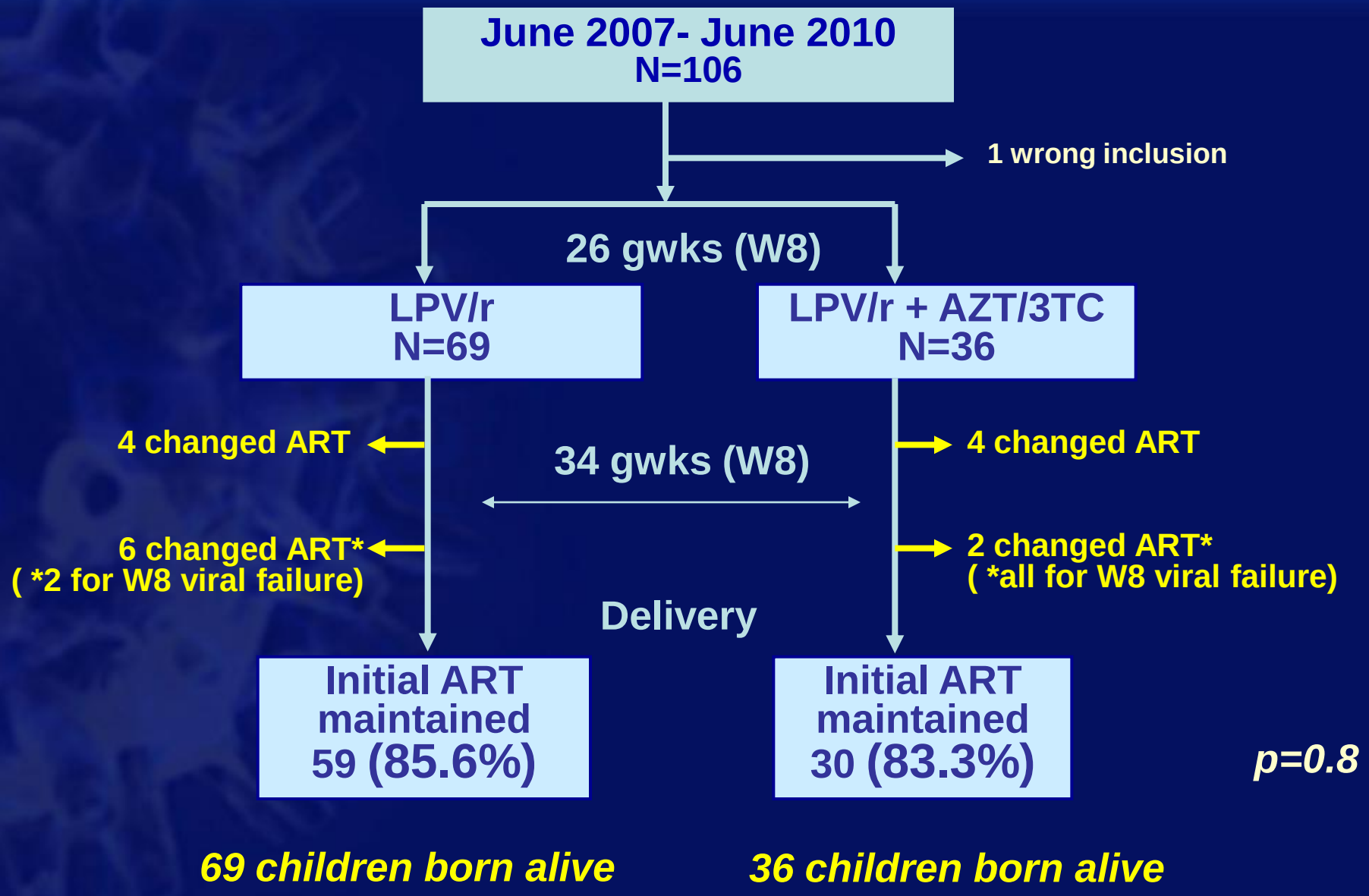
Naissance — **J7** **M1** **M3** **M6** **M12** **M24**

ZDV 4 à 6 semaines

*Changement de traitement si CV ≥ 200 c/ml (échec)

Tubiana R, CROI 2011, Abs, 125LB

Patients Disposition



le meilleur ...de la CROI 2011

Etude PRIMEVA/ANRS135 : LPV/r vs LPV/r + ZDV/3TC au cours de la grossesse (2)

Analyse de l'efficacité à S8 et à l'accouchement (ITT – M = E)

	Monothérapie (n = 69)			**Trithérapie** (n = 36)			
	n	**%**	**IC 95 %**	**n**	**%**	**IC 95 %**	**p**
CV à S8							
< 200 c/ml	61	**88,4**	**78,4-97,6**	34	**94,4**	**81,3-99,3**	0,18
CV max (c/ml)		***6900***			***1901***		
LPV C_{min} Médiane (IQR), ng/ml	*51*	***4185***	*2460-5970*	*26*	***3435***	*2914-4180*	*0,2*
CV à l'accouchement							
< 200 c/ml	63	**91,3**	**82,0-96,7**	35	**97,2**	**85,5-99,9**	0,41
< 50 c/ml	55	**79,7**	**63,3-88,4**	35	**97,2**	**85,5-99,9**	**0,01**
CV max (c/ml)		***890***			***2118***		
Transmission VIH	**0**	**0,0**	**0 - 5,2**	**1**	**2,8**	**0,07 - 14,5**	0,34

Tubiana R, CROI 2011, Abs, 125LB

VL at W8 and delivery in both arms

Per Protocol Analysis (PP)

	LPV/r maintained			LPV/r+AZT/3TC maintained			p
	N	%	IC 95%	N	%	IC 95%	
• *VL at 8 weeks*	*65*			*32*			
VL < 200 cp/mL	*60*	92.3	83.0-97.5	*30*	93.8	79.2-99.2	1.0
•*VL at delivery*	*59*			*30*			
VL < 200 cp/mL	58	98.3	90.9-99.9	30	100.0	88.4-100	*1.0*
VL < 50 cp/mL	53	89.8	79.2-96.2	30	100.0	88.4-100	0.09

Conclusion

LPV/r monotherapy strategy is an interesting alternative in pregnant women who do not require ART for themselves

- Satisfactory virological efficacy
- Less treatment modifications due to intolerance in monotherapy
- No differences in pregnancy outcomes

Primeva is the first trial to allow experimental evaluation of toxicity of in utero exposure to NRTI

- Genotoxicity, mitochondrial dysfunction, cardiac and hematological studies on infants are ongoing