Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Les nourrissons exposés au VIH nés de mères non traitées

Quel bénéfice pour un diagnostic virologique à la naissance dans les pays à ressources limitées ?

Dr. Eric D'Ortenzio
Solthis, Paris

Journée Scientifique de Solthis - 27 juin 2014 - Paris

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Contexte

- **Nourrisson exposé au VIH né de mère non traitée pendant sa grossesse est considéré à haut risque d'infection.**

- **Sans intervention, le taux de transmission du VIH de la mère à son enfant est de 15-30%** (*De Kock KM, JAMA, 2000*)
  - *In utero* : **5-10% ;**
  - *Intra partum* : **10-20%**

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Contexte

- **En 2012, 200 000 nourrissons infectés par le VIH (600 / jour)**, la plupart en Afrique subsaharienne (*WHO, 2013*).

- En l'absence de diagnostic et traitement**, 50% décèdent < 2 ans** (*Newell ML, Lancet, 2004*).

- Les nourrissons infectés ***in utero* sont à haut risque de décès dans la 1ère année de vie** *(Marston M, Int J Epidemiol, 2011).*

- **Essai CHER en Afrique du Sud** : diminution de la mortalité x 4 si ARV débuté chez les nourrissons asymptomatiques < 12 semaines / début sur critères immuno-cliniques (*Violari A, N Engl J Med, 2008*).

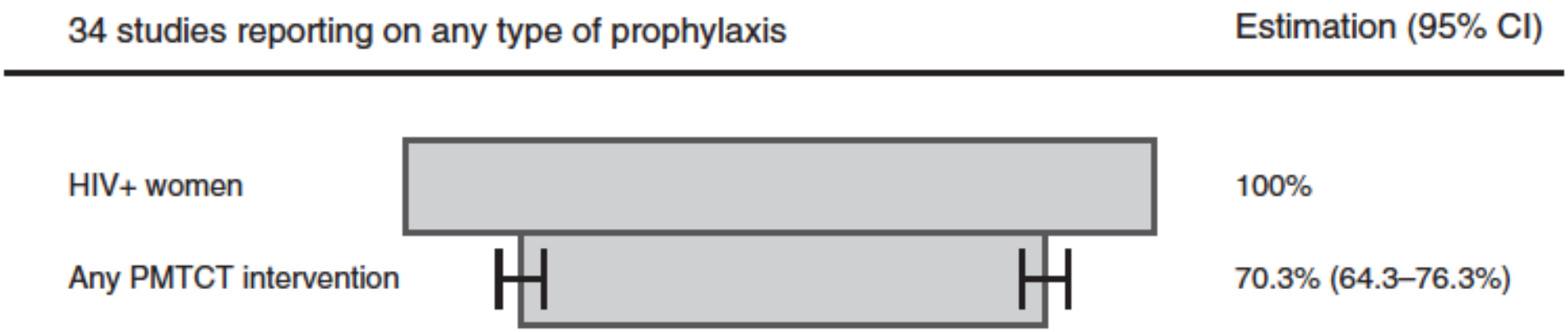
- En 2012, **65% des nourrissons exposés n'ont pas eu de diagnostic virologique < 2 mois** *(WHO, 2013).*

Contexte

- **CHU Conakry, Guinée, juillet 2013 – mars 2014**

3699 femmes enceintes testées pendant travail ou accouchement : 141 femmes infectées VIH sans ARV pendant la grossesse ont donné naissance à 116 nouveau-nés vivants à haut risque d'infection (*Solthis, 2014*).

- **Meta-analyse et revue de la littérature** (*Wettstein, AIDS, 2012*) : sur 75 172 femmes enceintes dépistées VIH+ dans 15 pays d'Afrique subsaharienne entre 2002 et 2012, 30% n'avaient reçu aucune prophylaxie ARV pendant la grossesse.



Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Recommandations OMS 2013 pour les nourrissons nés de mères non traitées

Scenario	Maternal ARV prophylaxis[a]	Infant ARV prophylaxis[b]	Duration of infant ARV prophylaxis
Mother diagnosed with HIV during pregnancy[c,d]	Initiate maternal ART	NVP[c]	6 weeks[c]
Mother diagnosed with HIV during labour or immediately postpartum and plans to breastfeed	Initiate maternal ART	NVP	6 weeks; consider extending this to 12 weeks
Mother diagnosed with HIV during labour or immediately postpartum and plans replacement feeding	Refer mother for HIV care and evaluation for treatment	NVP[c]	6 weeks[c]

Source : OMS, 2013

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Recommandations OMS 2013 pour les nourrissons nés de mères non traitées

Category	Test required	Purpose	Action
Well, HIV-exposed infant	Virological testing at 4–6 weeks of age	To diagnose HIV	Start ART if HIV-infected
Infant – unknown HIV exposure	Maternal HIV serological test or infant HIV serological test	To identify or confirm HIV exposure	Need virological test if HIV-exposed
Well, HIV-exposed infant at 9 months	HIV serological test (at last immunization, usually 9 months)	To identify infants who have persisting HIV antibody or have seroreverted	Those HIV seropositive need virological test and continued follow up; those HIV negative, assume uninfected, repeat testing required if still breastfeeding

Source : OMS, 2013

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Pourquoi l'OMS recommande actuellement un diagnostic virologique à 6 semaines de vie ?

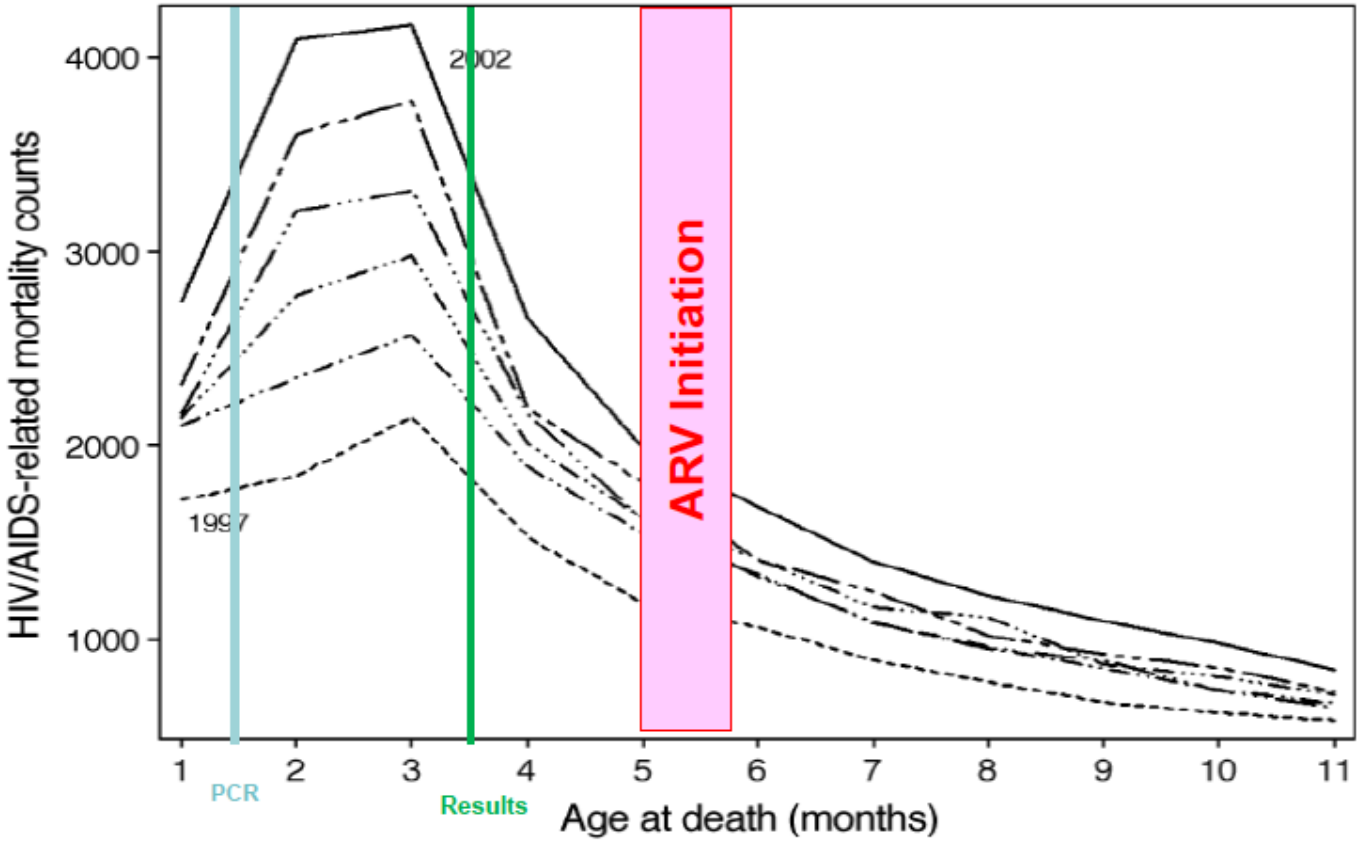
- **Meilleure sensibilité diagnostique globale**
  - Détection de toutes les infections *in utero*

  ET
  - Détection de la majorité des infections *intra partum*

- **PCR-ADN unique à 6 semaines** chez 627 (58 VIH+ et 569 VIH-) nourrissons (*Sherman, Pediatr Infect Dis J., 2005*).
  - Sensibilité = 98,8%
  - Spécificité = 99,4%

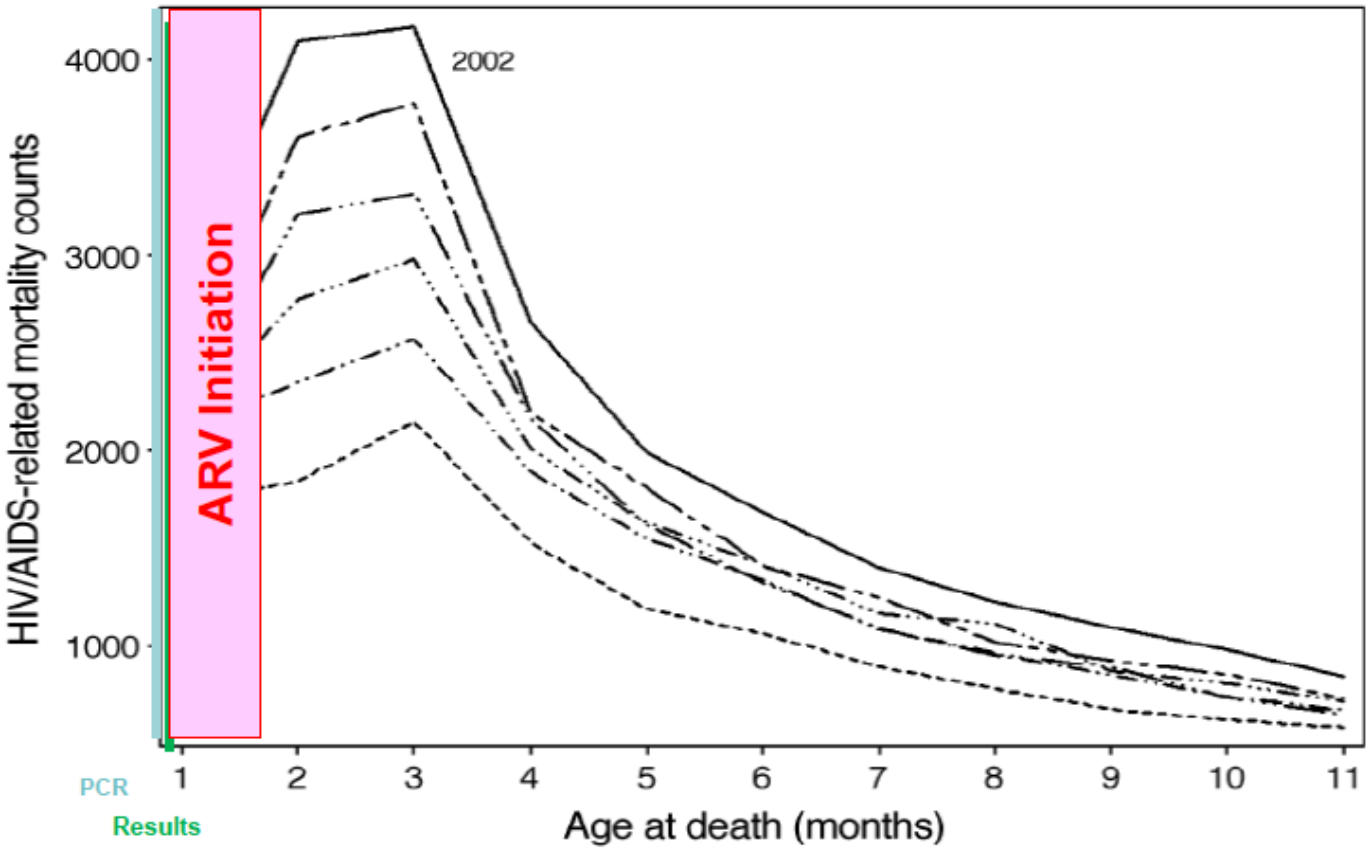
- Coïncide avec la visite de vaccination de routine à 6 semaines.

Mortalité précoce si le traitement est retardé
Pic de mortalité = 3 mois



Source : OMS

Un dépistage à la naissance permet un traitement plus précoce des infections in utéro avant le pic de mortalité



Source : OMS

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Une mortalité plus élevée chez les nourrissons infectés en *peri partum*

(*Becquet, PlosOne, 2012*)

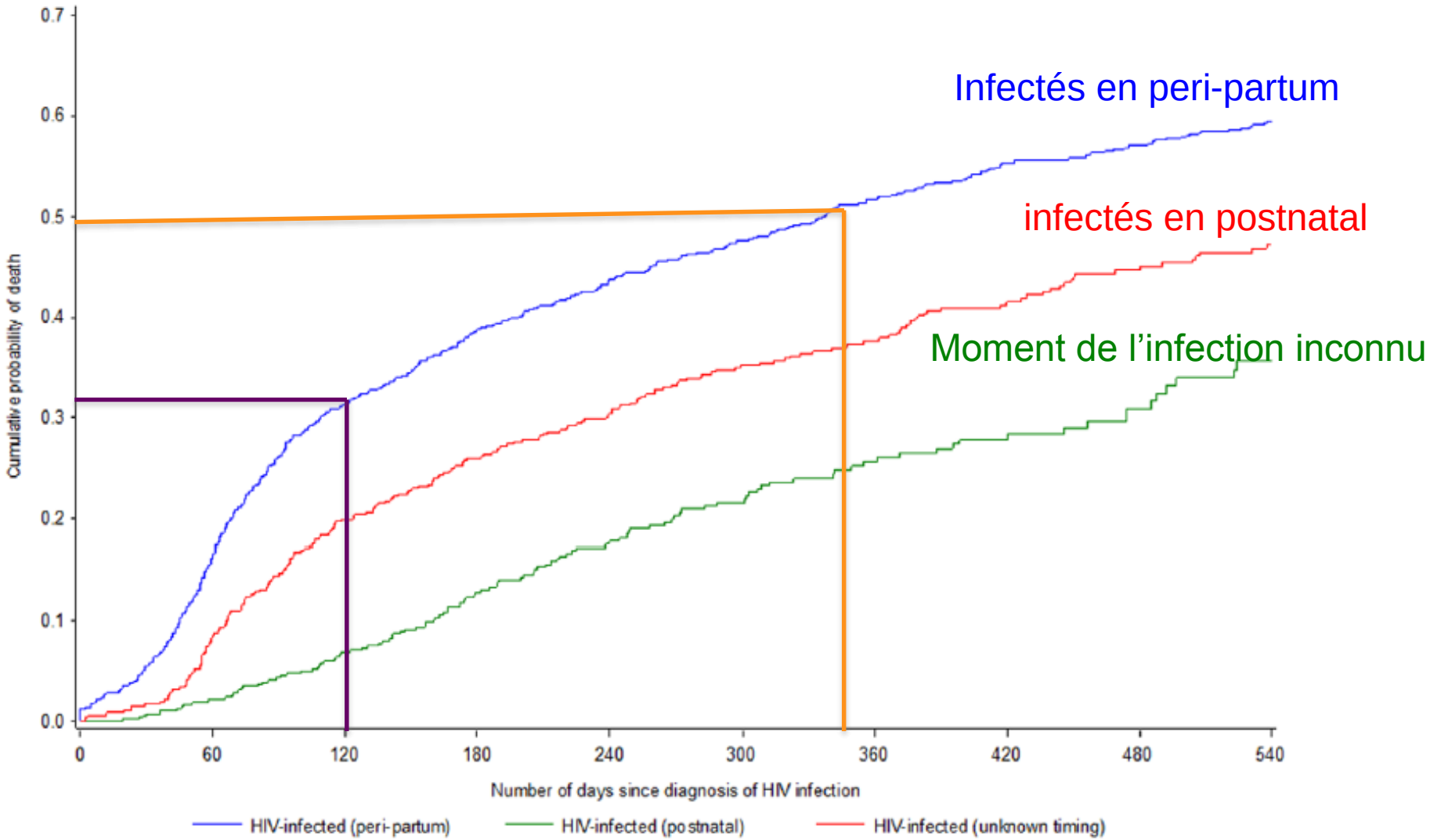
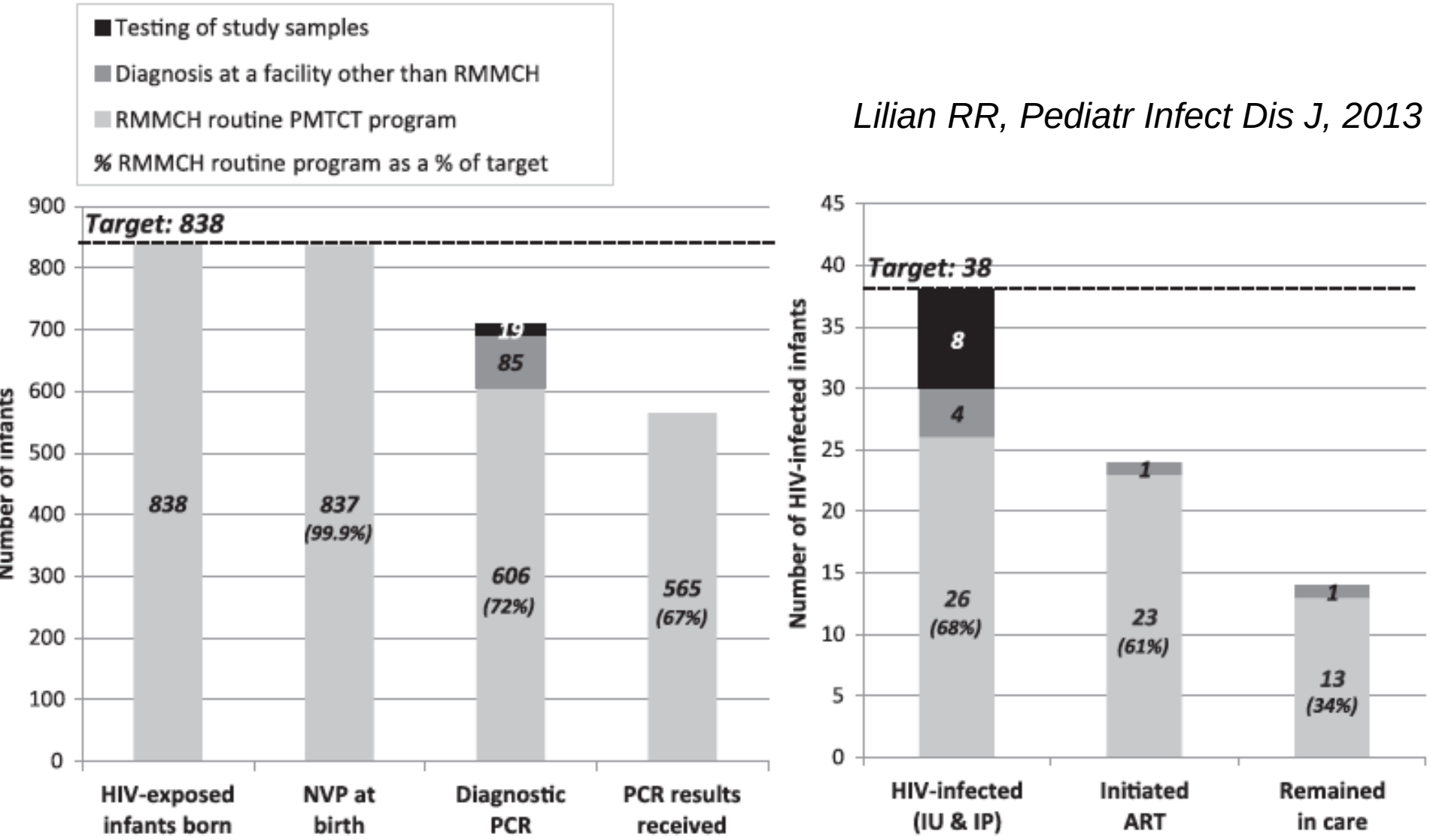


Figure 2. Estimated 18-month unadjusted mortality for HIV-infected children since acquisition of HIV infection (n = 2,509).
doi:10.1371/journal.pone.0028510.g002

Faible rétention dans le système de soins

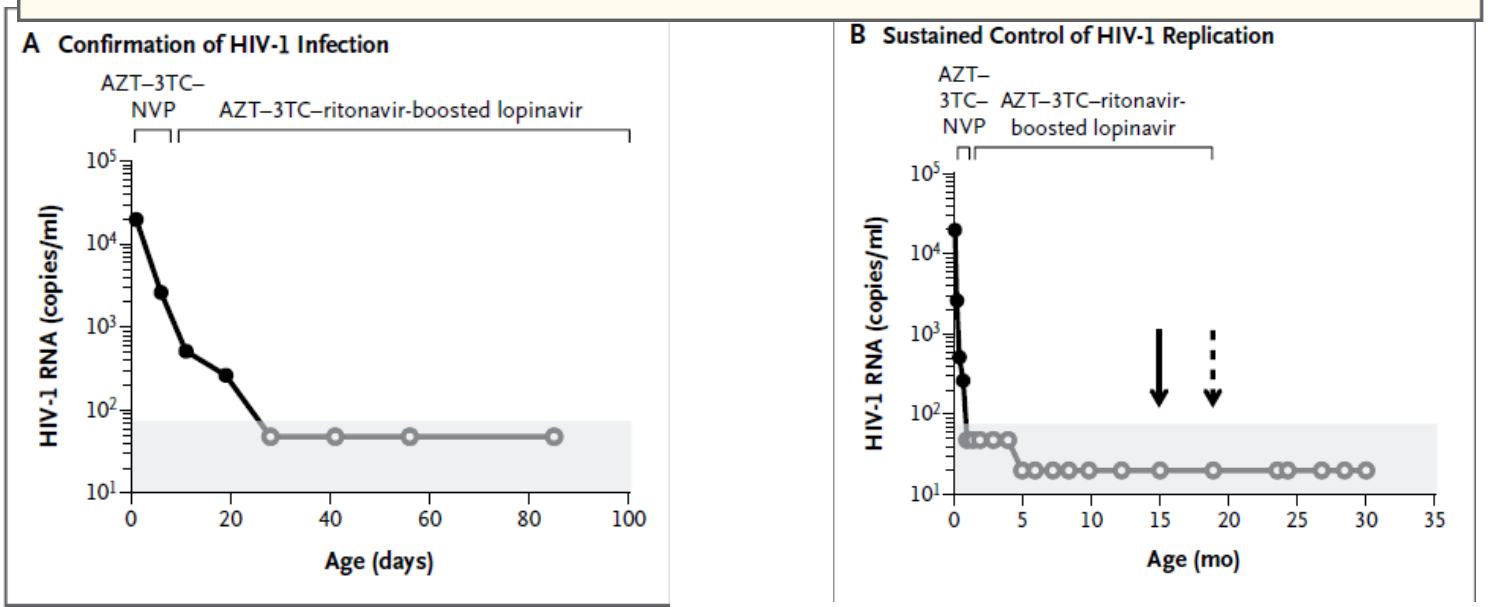
Lilian RR, Pediatr Infect Dis J, 2013



ART, Antiretroviral Therapy; HIV, Human Immunodeficiency Virus; IP, Intrapartum; IU, *In Utero*; NVP , Nevirapine; PCR, Polymerase Chain Reaction; PMTCT, Prevention of Mother-to-Child Transmission; RMMCH, Rahima Moosa Mother and Child Hospital

Rémission si traitement très précoce ? (*Persaud D, N Engl J Med, 2013*)

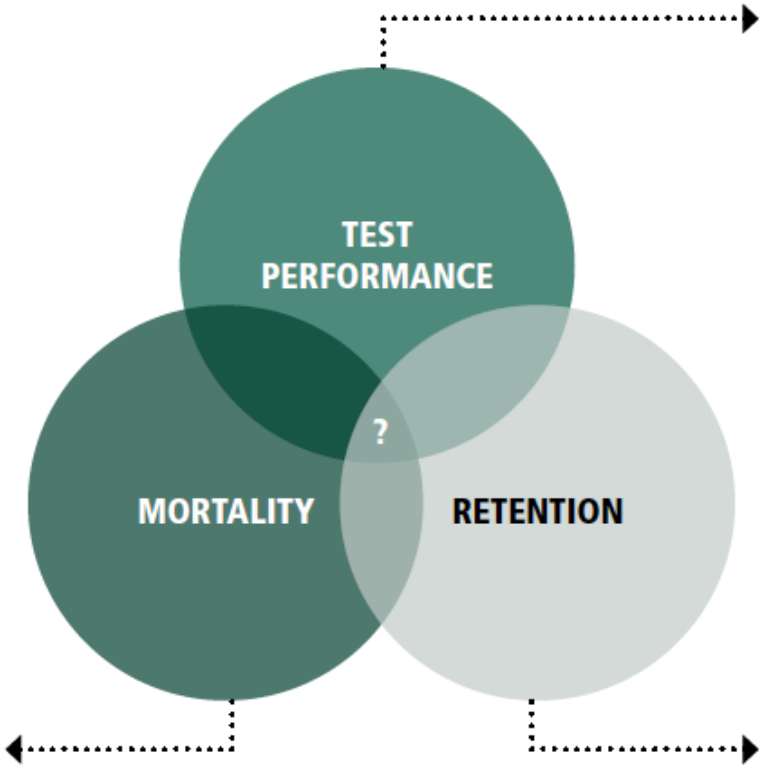
Child		
HIV-1 DNA, at 30 hr	Positive	Zidovudine
HIV-1 RNA, at 31 hr	19,812 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and nevirapine
HIV-1 RNA, at 6 days	2617 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and nevirapine
HIV-1 RNA, at 11 days	516 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and ritonavir-boosted lopinavir
HIV-1 RNA, at 19 days	265 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and ritonavir-boosted lopinavir
HIV-1 RNA, at 29 days	<48 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and ritonavir-boosted lopinavir
CD4+ T-cell percentage, at 8 days	69%	Zidovudine, lamivudine, and ritonavir-boosted lopinavir
HLA typing, at 26 mo	A3, A68, B7, B39, and Cw7	None
Mutation status in *CCR5* delta32, at 26 mo	Nonmutated	None



2. NEW STRATEGIES FOR DIAGNOSING HIV INFECTION AMONG INFANTS

Supplementary section to the 2013 WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Chapter 5 – HIV diagnosis and ARV drugs for HIV prevention

OPTIMAL TIMING FOR VIROLOGICAL TESTING



The available assays are optimally performed after 4–6 weeks

There are concerns that exposure to ARV drugs (options B and B+) reduces the sensitivity of the test by reducing viral load

As services to prevent mother-to-child transmission expand and HIV transmission declines, the positive predictive value of a single test will be lower

50% of children living with HIV die by 2 years of age

HIV-related mortality peaks at 2–3 months of age

Mortality and disease progression are greater among children infected in utero or intrapartum

In 2012, only 35% of infants born to women living with HIV were virologically tested by 2 months of age

Even in well-functioning programmes to prevent mother-to-child transmission, only 70% of HIV-exposed infants receive early infant diagnosis

40% are successfully linked to care, and only 30% initiate ART

Bénéfices du diagnostic virologique à la naissance pour les nourrissons nés de mères non traitées

- **Identification des infections in utero** *(Lilian RR, J Clin Microbiol, 2012).*

- **Initiation des ARV avant le pic de mortalité à 3 mois** *(Bourne DE, AIDS, 2009).*

- **Initiation très précoce des ARV pourrait entrainer une rémission** *(Persaud D, N Engl J Med, 2013).*

- **Probable amélioration de la rétention** (*Lilian RR, Pediatr Infect Dis J, 2012*).

Early infant diagnosis of HIV infection in low-income and middle-income countries: does one size fit all?

Martina Penazzato, Paul Revill, Andrew J Prendergast, Intira J Collins, Simon Walker, Peter J Elyanu, Mark Sculpher, Diana M Gibb

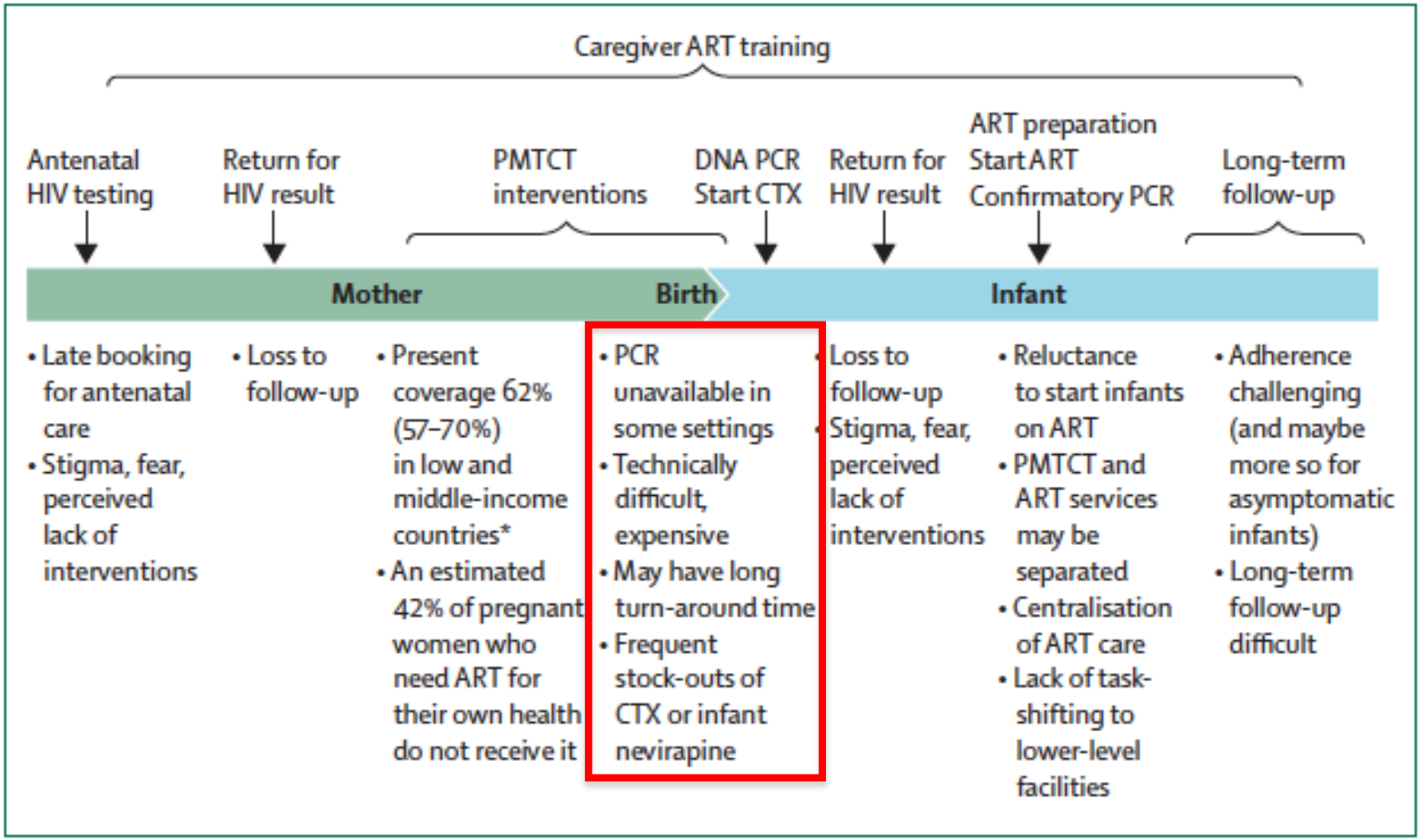


Figure 1: **The early infant diagnosis pathway with potential barriers**

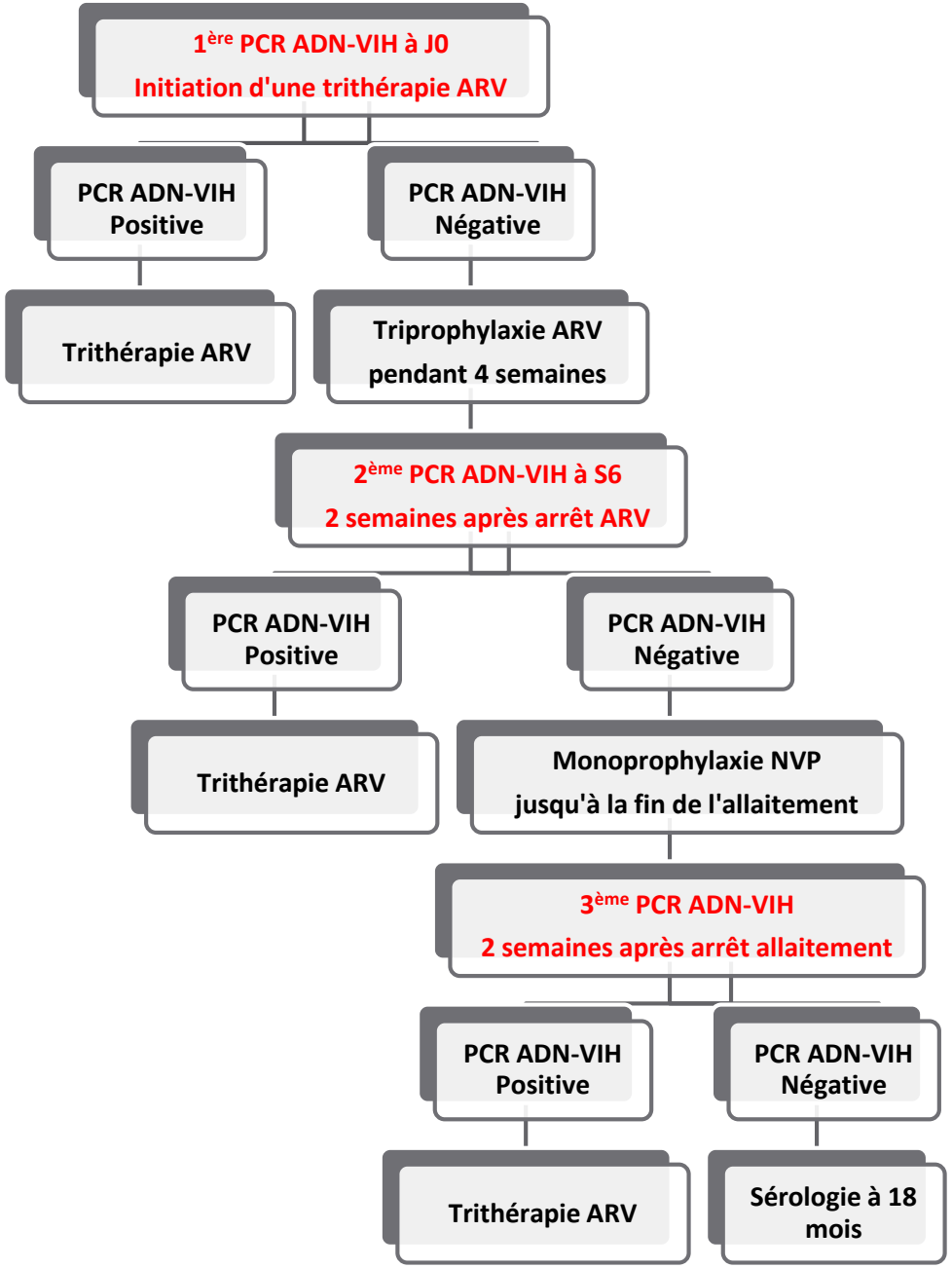
Lancet Infect Dis 2014

Réflexion projet Solthis en Guinée

- **Objectif principal** :
  - Evaluer l'opérationnalité d'une stratégie de diagnostic du VIH à la naissance chez les nourrissons nés de mères non traitées pendant leur grossesse.

- **Objectifs secondaires :**
  - Réduction de la mortalité des nourrissons infectés en peri partum.
  - Amélioration du taux de rétention dans le système de soin.
  - Suivi d'une cohorte de nourrissons infectés traités très précocement.

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA



Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

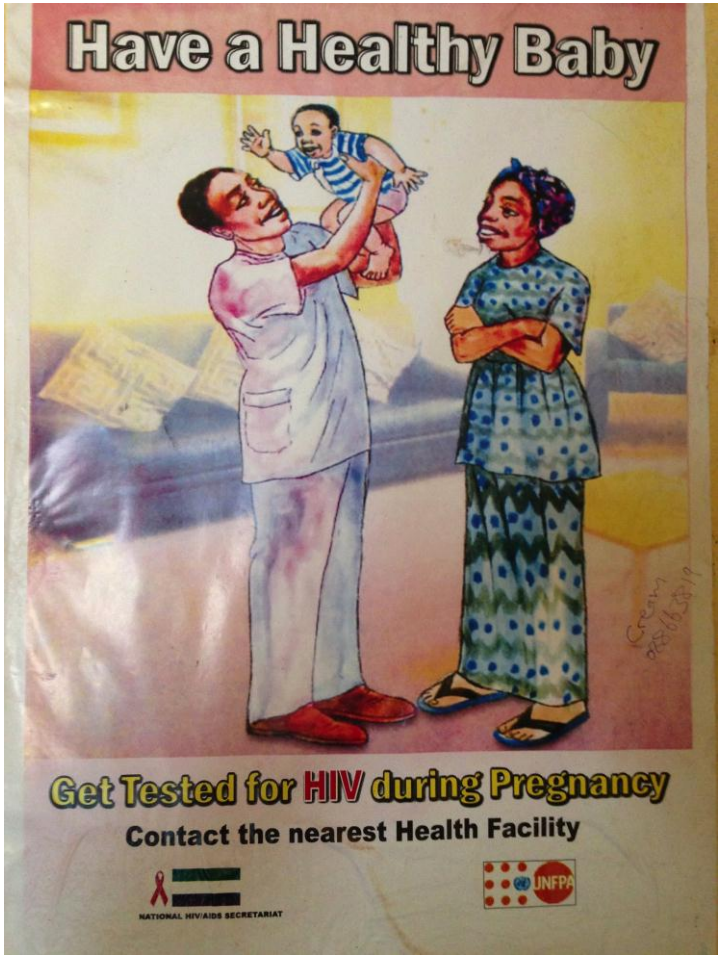
Conclusion

- **L'Idéal :** Dépistage de toutes les femmes enceintes + PTME optimale.
- **La réalité :** Nombreuses femmes enceintes non dépistées et/ou non traitées.

- **Bénéfice du diagnostic virologique à la naissance pour les nourrissons nés de mères non traitées :**
  - Détection et traitement plus précoce des nourrissons infectés *in utero*.
  - Réduction de la morbi-mortalité.
  - Diminution des perdus de vue.
- **Mais**
  - Nécessité d'une 2ème PCR à 6 sem pour détecter les infections *intra partum*.
  - → Coût supplémentaire (à relativiser par rapport au faible nombre attendu).
  - Cout-efficacité inconnu.
  - Plateau technique pas toujours disponible dans les pays à ressources limitées.

- **Besoin de recherche opérationnelle**

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Merci pour votre attention

Remerciements : Christine Rouzioux et Roland Tubiana