

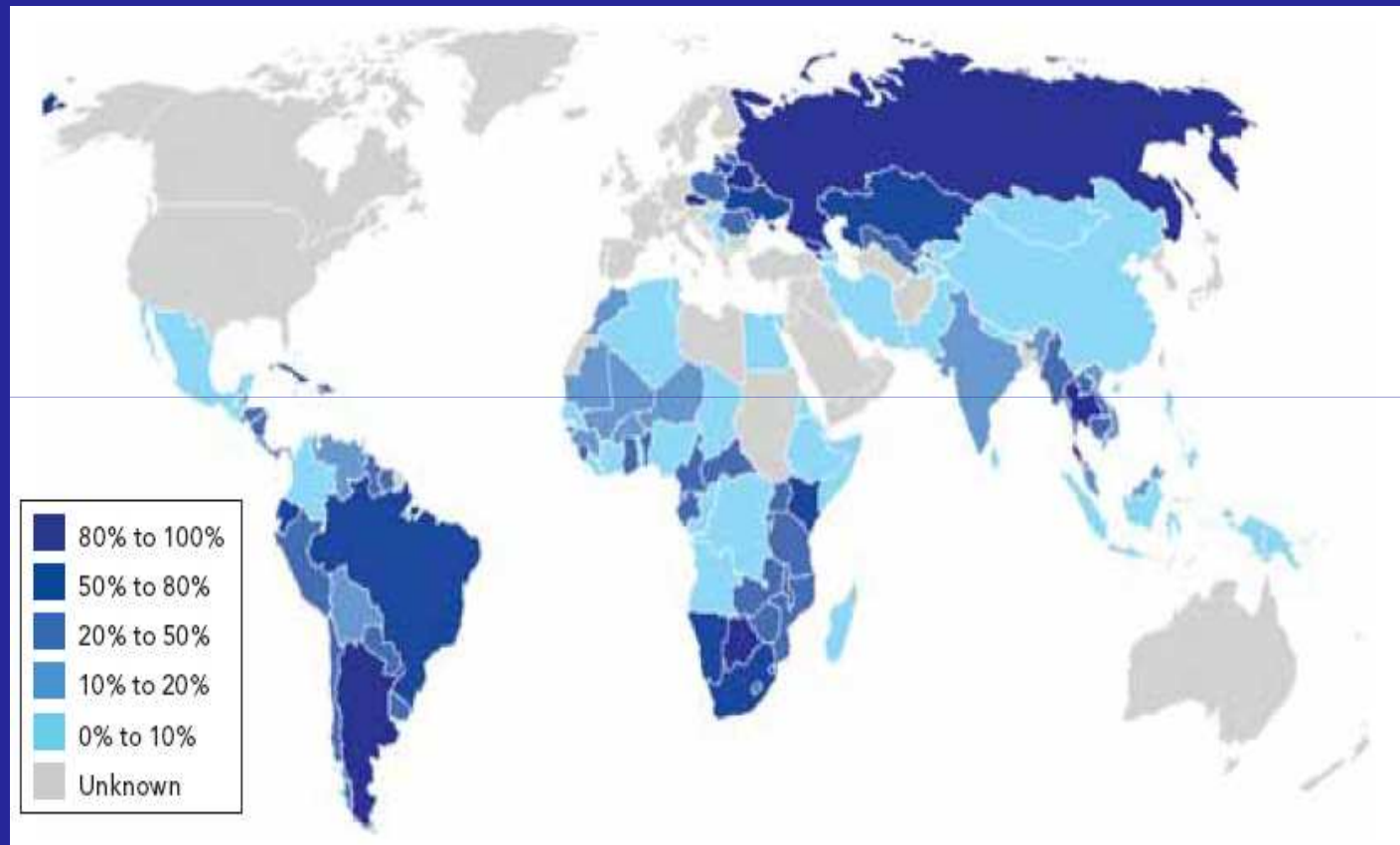
Prévention de la transmission mère
enfant (PTME)
Etat des lieux

Comité de liaison NIGER

Octobre 2009

Dr gilles Raguin, GIP ESTHER

Pourcentage de femmes enceintes HIV-positives ayant reçu une PTME, 2007



Du dépistage à la prise en charge exemple d 'Abidjan

Méda et al. AIDS 2002



Test proposé
n = 7411

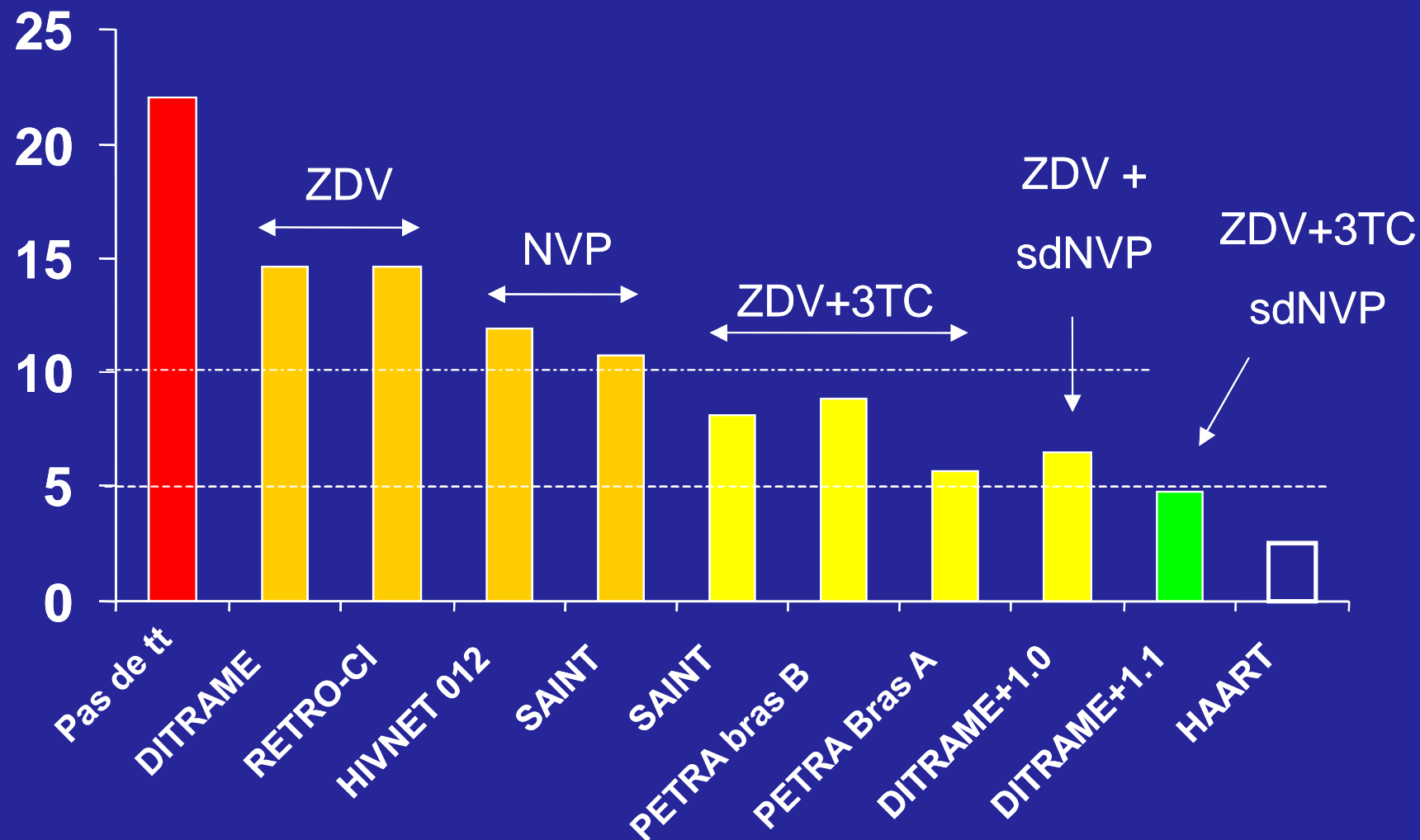
Acceptation 90%

Retour pour résultat
64 % des VIH+

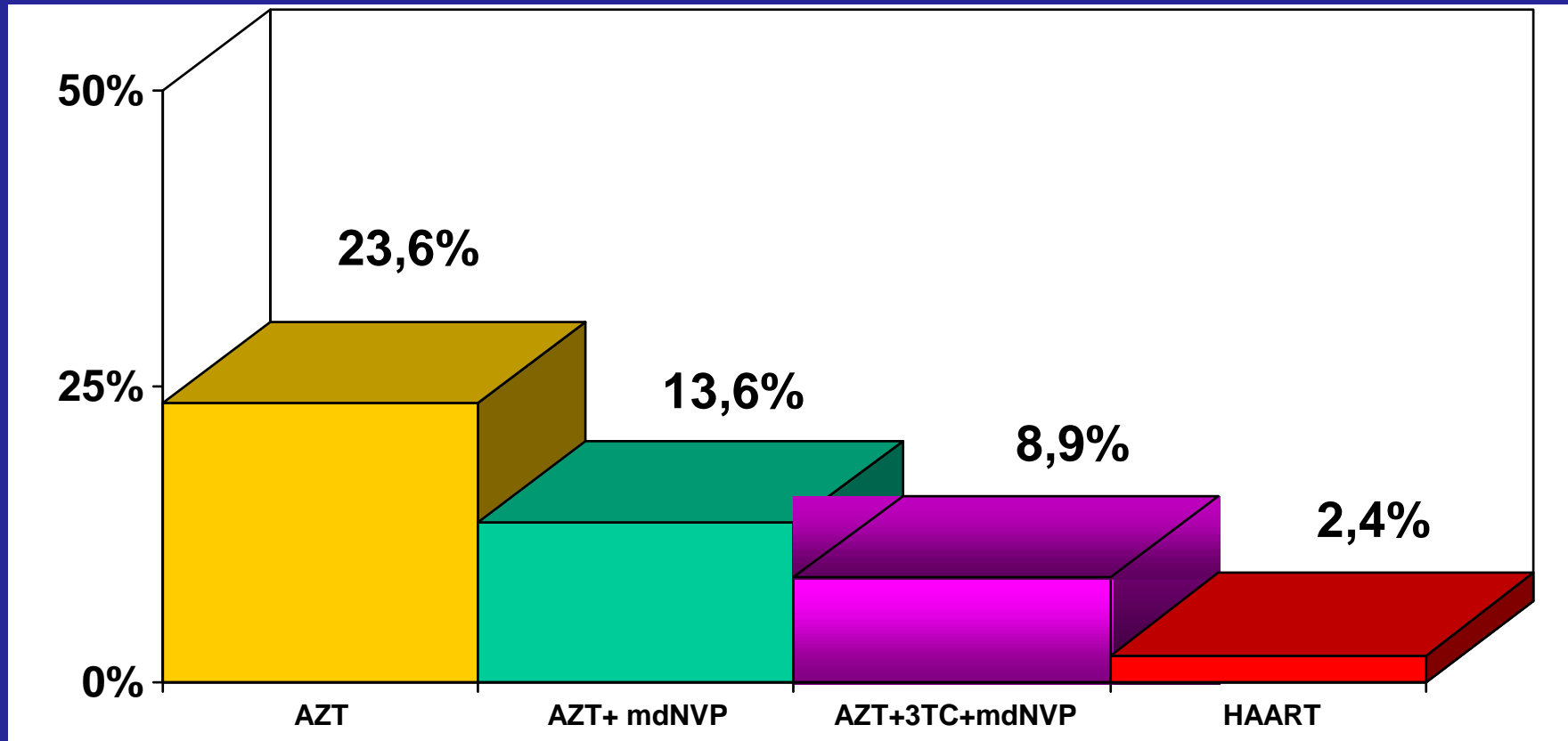
Acceptation AZT
30 % des VIH+

Prise effective
80 % des traitées

Transmission peri partum en Afrique : efficacité des protocoles de prophylaxie



Taux de transmission du VIH chez les femmes ayant une indication de HAART (AZT ou d4T/3TC/NVP)
Côte d'Ivoire (Ditrame Plus et MTCT-Plus)
Tonwe-Gold et al PLOS 2007



* Indication de mise sous HAART : OMS stade 4 ou Stade 3 et CD4<350/mm³ ou stade 1 et 2 et CD4<200/mm³

Principes directeurs OMS 2006

1. L'adoption d'une **approche de sante publique** pour augmenter l'accès aux services de PTME
2. Une **intégration** des interventions de PTME au sein des services de SMI
3. **Traitement ARV de la femme** si indication (CD4)
4. Sinon, administration d'une **trithérapie prophylactique ARV pour prévenir la TME** est indispensable pour l'élimination du VIH chez les enfants
5. **Allaitement** artificiel si AFASS; sinon, allaitement maternel exclusif avec sevrage à 6 mois

En pratique, devant une femme enceinte séropositive pour le VIH

- **Classification clinique**
- **Bilan immunologique : CD4**
- **Trithérapie ARV ou Prophylaxie ARV de la TME**
- **Prophylaxie avec le cotrimoxazole**

Recommandations pour l'initiation du traitement ARV chez la femme enceinte basée sur des critères cliniques et immunologiques

Stade clinique OMS	Test CD4 non disponible	Test CD4 disponible
1	Ne pas traiter [A-III]	Traiter si CD4 < 200/mm ³ [A-III]
2	Ne pas traiter [B-III]	
3	Traiter [A-III]	Traiter si CD4 < 350/mm ³ [A-III]
4	Traiter [A-III]	Traiter quelque soit le niveau des cellules CD4 [A-III]

les femmes ont moins de cellules CD4 pendant la grossesse, en partie a cause de l'hémodilution liée à la grossesse. L'impact d'utiliser un seuil de traitement de 350 CD4 n'est pas connu.

Recommandations OMS 2006

- Toutes les femmes enceintes qui sont éligibles au traitement ARV, doivent y avoir accès
- Les femmes enceintes non éligibles au traitement ARV doivent recevoir une prophylaxie ARV pour la prévention TME
- Le regime prophylactique recommandé est le suivant:
 - **Mère:**
 - **Pendant la grossesse:** AZT a partir de la semaine 28 de grossesse ou des que possible apres
 - **Travail et accouchement:** NVP dose unique + AZT/3TC
 - **Postpartum:** AZT/3TC x 7 jours
 - **Enfant:** NVP dose unique plus AZT x 7 jours

Si la mere a recu moins de 4 semaines d'AZT pendant la grossesse, l'enfant devra recevoir 4 semaines d'AZT au lieu d'une semaine

Régimes alternatifs de prophylaxie ARV pour la prévention de la TME

	Temps d'administration		
	Grossesse	Travail	Postpartum
Regime recommandé	AZT (≥ 28 semaines de grossesse)	NVP dose unique + AZT/3TC	<u>Mère:</u> AZT/3TC x 7 jours <u>Enfant:</u> NVP dose unique + AZT x 7 jours ²
Alternative	AZT (≥ 28 semaines de grossesse)	NVP dose unique	<u>Enfant:</u> NVP dose unique + AZT x 7 jours ²
Minimum	--	NVP dose unique + AZT/3TC	<u>Mère:</u> AZT/3TC x 7 jours <u>Enfant :</u> NVP dose unique
Minimum	--	NVP dose unique	<u>Enfant :</u> NVP dose unique

² Si la mère a reçu moins de 4 semaines d'AZT pendant la grossesse, l'enfant devra recevoir 4 semaines d'AZT au lieu d'une semaine

Prophylaxie ARV de la TME chez les femmes enceintes qui n'ont pas reçu de prophylaxie avant l'accouchement

Ranking	Time of administration	
	Travail	Postpartum
Règime recommandé	NVP dose unique + AZT/3TC	<u>Mère:</u> AZT/3TC x7 jours <u>Enfant:</u> NVP dose unique+ AZT x 7 jours²
Alternative	AZT + 3TC	<u>Mère:</u> AZT/3TC x7 jours <u>Enfant:</u> AZT/3TC x7 jours
Minimum	NVP dose unique + AZT/3TC	<u>Mère:</u> AZT/3TC x7 jours <u>Enfant:</u> NVP dose unique
Minimum	NVP dose unique	<u>Enfant:</u> NVP dose unique

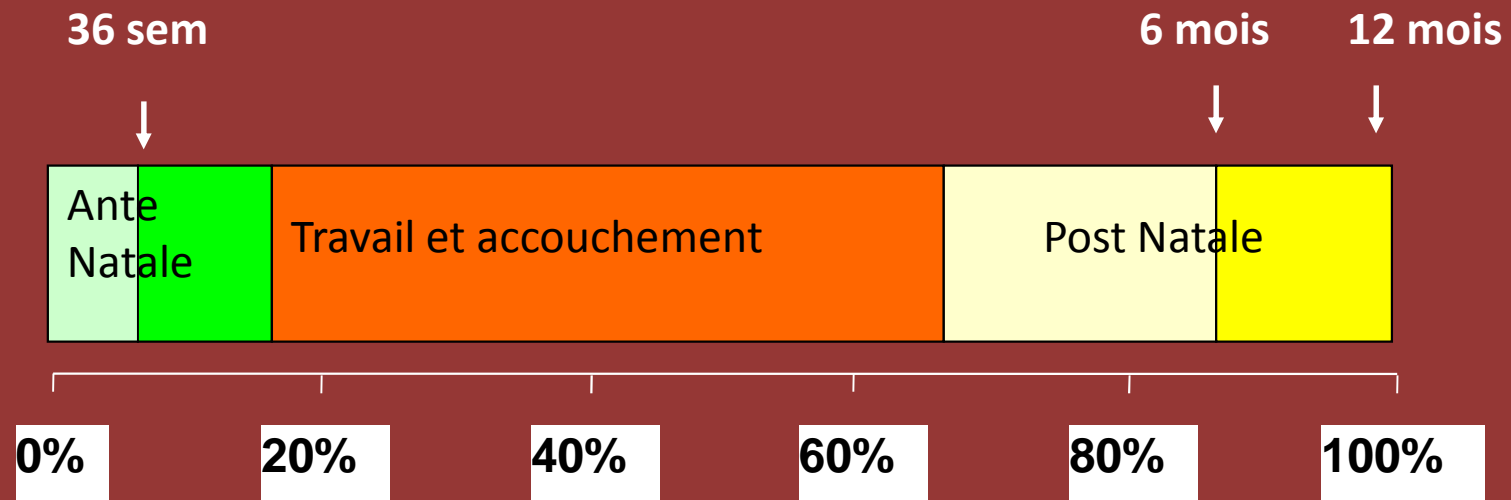
Prise en charge des enfants exposés au VIH, OMS 2009

- Toutes Vaccinations sauf BCG
- Prophylaxie au **cotrimoxazole systématique**
- Suivi postnatal:
 - **diagnostic précoce** du VIH (PCR ARN ou ADN)
 - Soutien nutritionnel si nécessaire
- Traitement ARV précoce en cas d'infection VIH



La question de l'allaitement

Moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant



Au moins 1/3 des infections en rapport avec l'allaitement maternel

État des lieux

Dans le monde :

- 94% des nourrissons sont allaités au sein,
 - 79% jusqu'à 12 mois
 - 52% jusqu'à 24 mois,
- Durée médiane de l'allaitement : 21 mois.
- Allaitement maternel exclusif chez 41% < 4 mois et 25% < 6 mois (**en Afrique subsaharienne** : 23% des nourrissons de moins de six mois sont allaités exclusivement au sein).

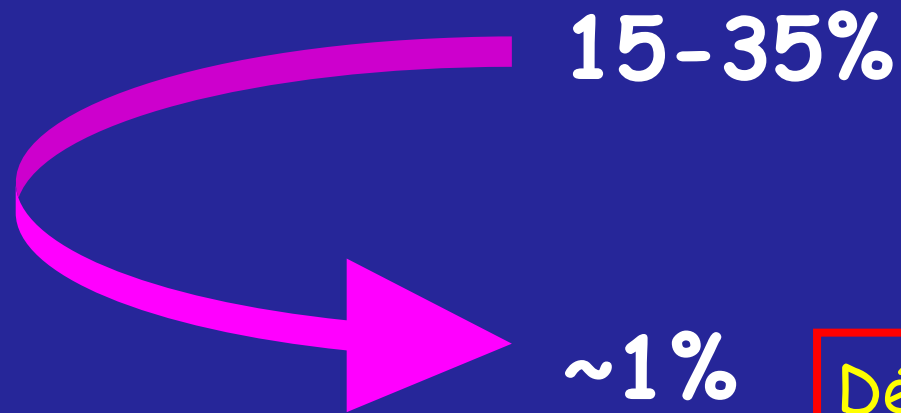
Mode d'allaitement et Transmission post natale: *ZVITAMBO Study*

(Humphrey J et al. 12th Retrovirus Conf, Boston 2005 (Abs 106))

Taux cumulatifs de transmission post natale du VIH (95% CI)

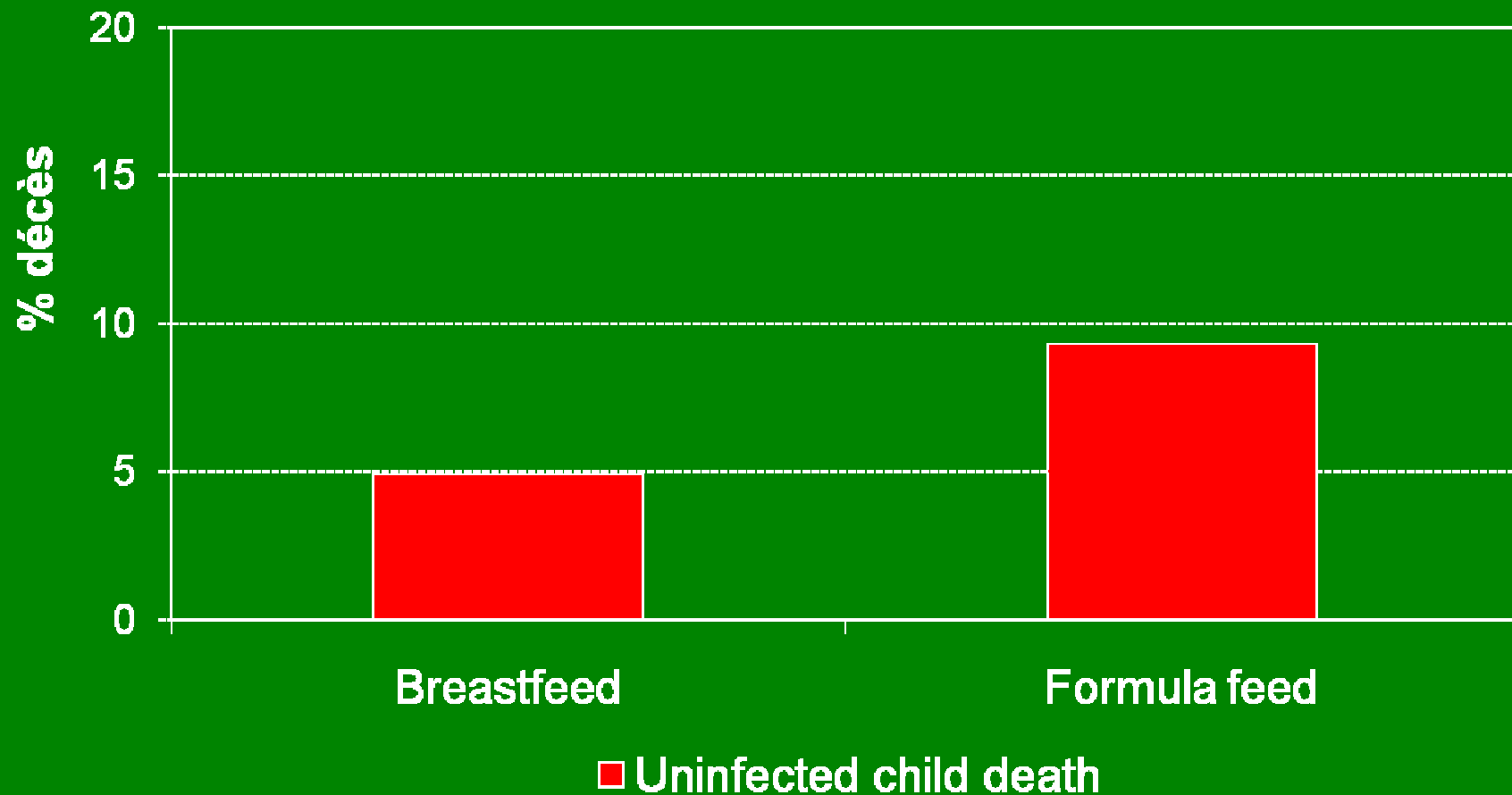
Mode d'allaitement	N	6 mois	12 mois	18 mois
AME	256	1.3% (0.0 – 3.3%)	3.4% (0.7 – 6.8%)	6.9% (2.0 – 12.9%)
AME prolongé	490	3.0% (1.6 – 4.8%)	7.3% (5.0 – 9.8%)	8.6% (5.5 – 11.6%)
A Mixte prolongé	1,414	4.4%* (3.3-5.5%)	8.4%* (6.8 – 10.2%)	13.9%* (11.6-16.3%)

Transmission Mère-Enfant du VIH-1 en France



Dépistage anténatal
ART maternel
ART néonatal
Césarienne +/-
Allaitement artificiel

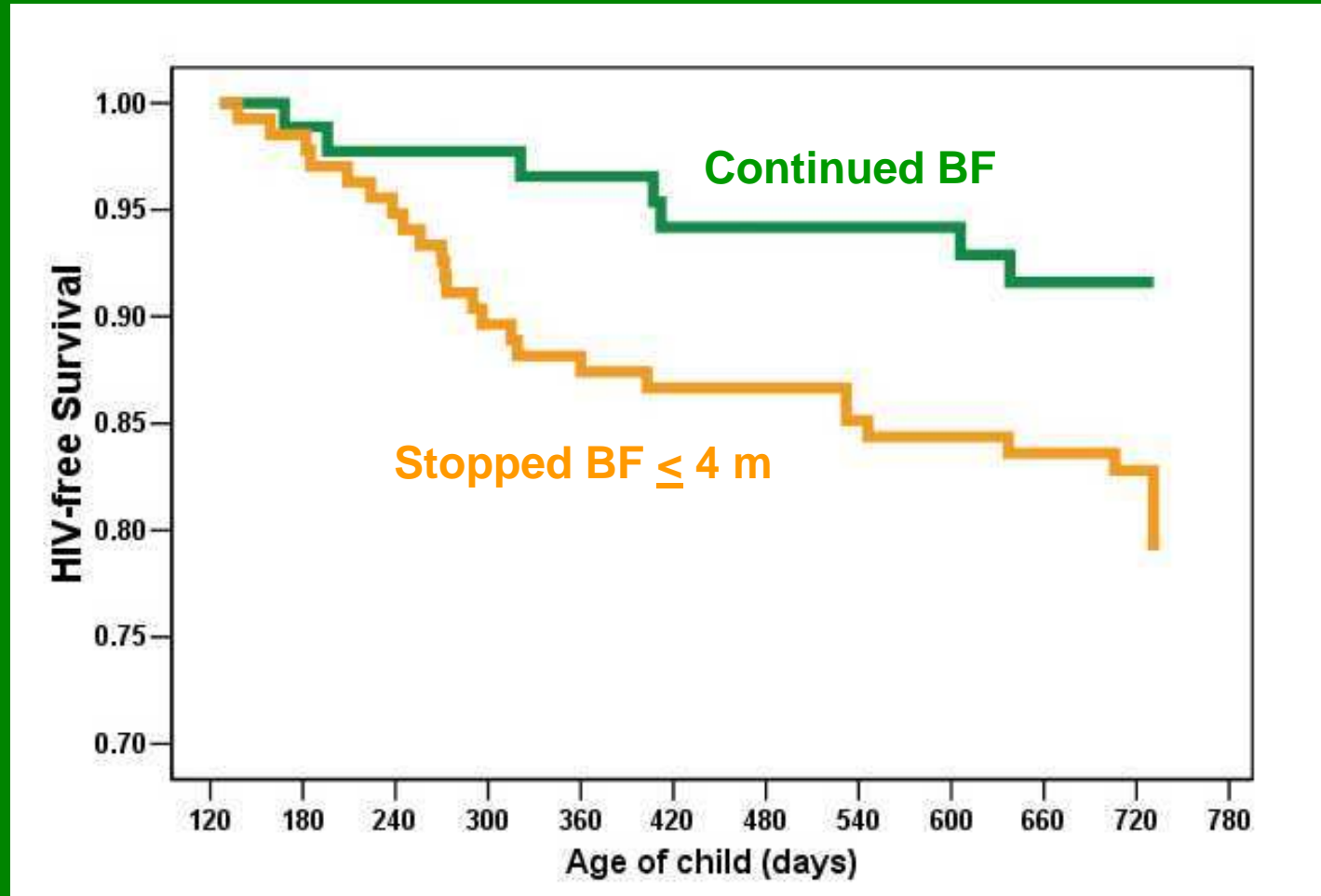
L'allaitement artificiel peut être dangereux: la mortalité est plus élevée chez les enfants non allaités en milieu urbain, Botswana



Thior I, Lockman S, Smeaton LM et al. *JAMA* 2006; 296: 794-805



Le sevrage précoce est de mauvais pronostic (étude ZEBS, 2009)



Kuhn L, Aldrovandi G, Sinkala M et al. *PLoS ONE* 2009; June 4: e6059

PTME et allaitement maternel

Recommandations OMS/ONUSIDA (2006)

- Encourage l'allaitement artificiel quand les critères AFASS sont remplis
- En cas d'allaitement maternel
 - Allaitement maternel exclusif
 - Sevrage précoce (4 à 6 mois) recommandé

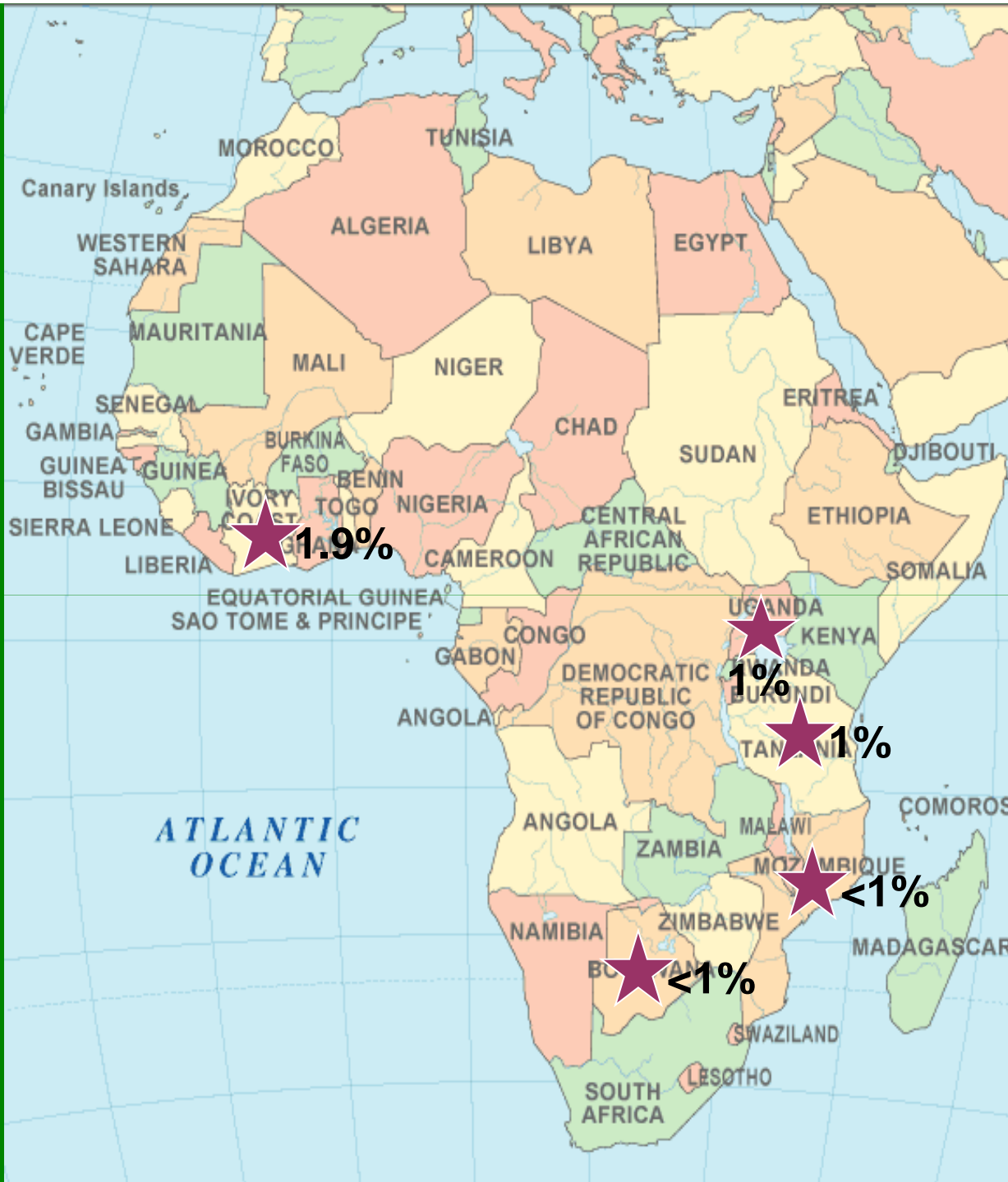
Critères AFASS

- « Acceptable »
 - Acceptable dans cette culture ou société
- « Feasible »
 - Faisable si la famille peut comprendre comment préparer le lait et être disponible pour le faire 8 fois par jour
- « Affordable »
 - La famille a les moyens de payer le lait + les autres éléments nécessaires à sa préparation
- « Sustainable »
 - Au long terme, le lait artificiel est disponible en quantité suffisante pour couvrir les besoins nutritionnels de l'enfant
- « Safe »
 - La famille a accès à de l'eau propre pour nettoyer les biberons et préparer le lait; le lait est suffisamment nutritif et conservé dans de bonnes conditions.

Stratégies pour prévenir la TME durant l'allaitement maternel

- Prophylaxie de l'enfant durant les premières 6 semaines à 6 mois d'allaitement maternel
- HAART chez la mère durant le 3^{ème} trimestre jusqu'à 4-6 mois d'allaitement maternel
- Combinaison des deux?

**A
R
T
M
A
R
C
H
E**



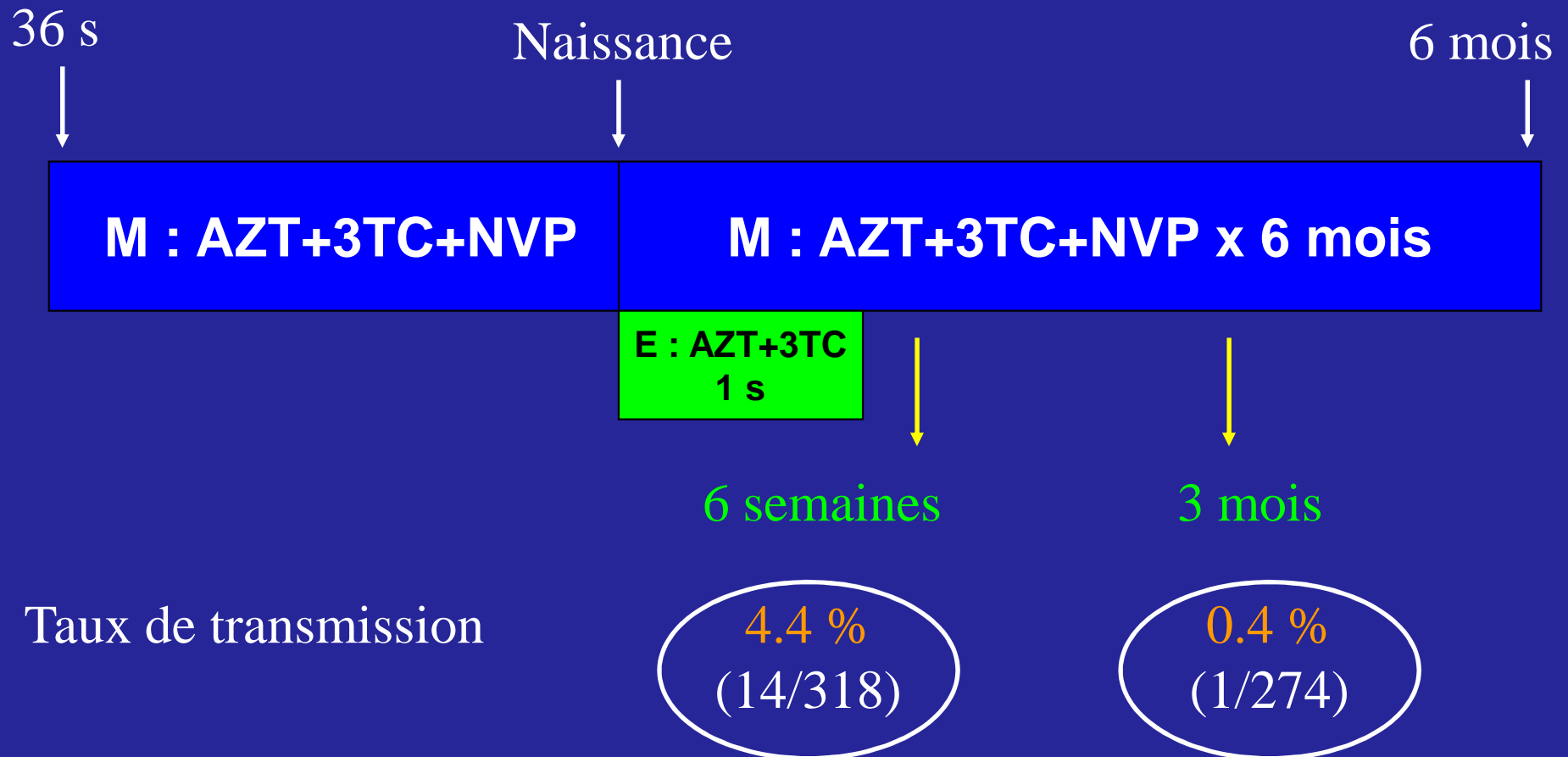
**DREAM
DITRAME**

**AMATA et
MITRA PLUS
(2% à M18)**

**BAN et
Mma Bana**

Prophylaxie maternelle : Etude Mitra Plus (Tanzanie)

Kilewo et al (2005) ICASA WeOr05 abst 139)



Essai MITRA PLUS : maintien d'une trithérapie chez la mère en post-partum + allaitement maternel

- Résultats :

Allaitement maternel poursuivi	
• à 6 semaines	98 %
• à 3 mois	92 %
• à 4 mois	86 %
• à 5 mois	77 %
• à 6 mois	18 %

Taux de transmission du VIH à S6 : 4,1 % ; à M6 : 5,0 %

Essai de PTME Mma Bana au Botswana : Allaitement maternel et traitement ARV de la mère pendant 6 mois (1)

Étude randomisée : 560 femmes avec $CD4 > 200/mm^3$

	Antepartum (26-34 sem.)	Intrapartum (ZDV)	Allaitement (6 mois) sevrage rapide avant M6	Suivi (2 ans)
Randomisation	Bras A			
	Trizivir® (ABC/ZDV/3TC)			
	Bras B			
	Kaletra®/Combivir® (LPV/r/ZDV/3TC)			

Bras observationnel : 170 femmes avec $CD4 < 200/mm^3$

	Antepartum (18-34 sem.)	Intrapartum (ZDV)	Allaitement (6 mois) sevrage rapide avant M6	Suivi (2 ans)
	Névirapine®/Combivir® (NVP/ZDV/3TC)			

Dans tous les bras, les bébés reçoivent NVPdu à la naissance et ZDV pendant 1 mois

Essai de PTME Mma Bana au Botswana : Allaitement maternel et traitement ARV de la mère pendant 6 mois (3)


	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			
<i>In utero</i>	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)
<i>Intrapartum</i>	0	0	0
Allaitement	2 (0,7 %)	0	0
Total cumulé à 6 mois	5 (1,8 %)*	1 (0,4 %)*	1 (0,6 %)

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

* Comparaison A versus B : p = 0,53

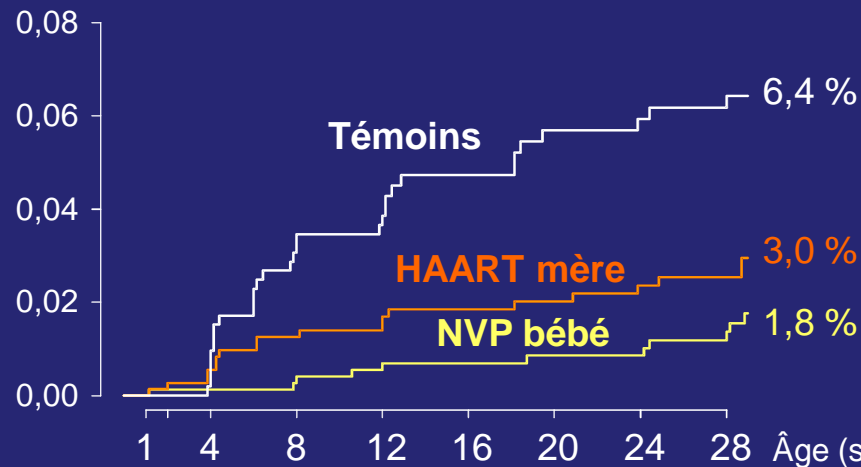
Essai BAN (*Breastfeeding, Antiretrovirals & Nutrition*) : HAART chez la mère vs NVP chez le bébé (1)

- Principal critère d'inclusion : $CD4 < 250/mm^3$
- Même intervention peripartum dans les 3 bras puis randomisation
 - HAART chez la mère versus NVP chez le bébé
- Allaitement exclusif pendant 6 mois puis sevrage en 1 mois

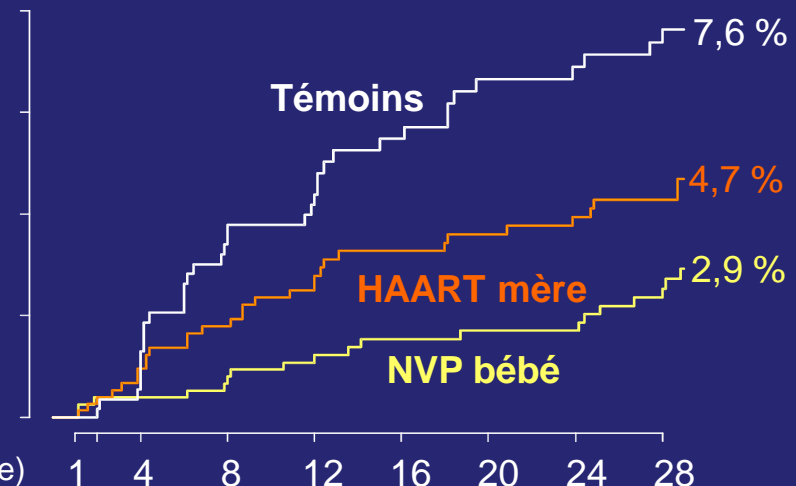
	<i>Intra-partum</i>	<i>7 j post-partum</i>		Effectifs
Bras témoin	ZDV/3TC NVPdu	ZDV/3TC	Bras arrêté sur avis du DSMB	n = 668
HAART mère	ZDV/3TC NVPdu	ZDV/3TC	ZDV/3TC/LPV/r* mère x 6 mois	n = 851
	* : initialement NVP, puis NFV, puis LPV/r			
NVP bébé	ZDV/3TC NVPdu	ZDV/3TC	NVP enfant x 6 mois	n = 848
				
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Traitement administré à la mère et au bébé </div>			
	NVPdu : dose unique			

Essai BAN (*Breastfeeding, Antiretrovirals & Nutrition*) : HAART chez la mère vs NVP chez le bébé (2)

Probabilité VIH+ à S28 chez les enfants non infectés à la naissance



Probabilité VIH+ ou décès à S28 chez les enfants non infectés à la naissance



	p		p
Témoins vs HAART mère	0,0032		0,0310
Témoins vs NVP bébé	< 0,0001		< 0,0001
HAART mère vs NVP bébé	0,1203		0,0698

- Les 2 interventions sont efficaces et d'efficacité supérieure à celle de l'intervention "minimaliste"
- L'essai n'a pas été conçu pour comparer les 2 interventions entre elles mais la prophylaxie du bébé est au moins aussi efficace que le traitement de la mère

Conclusions et perspectives

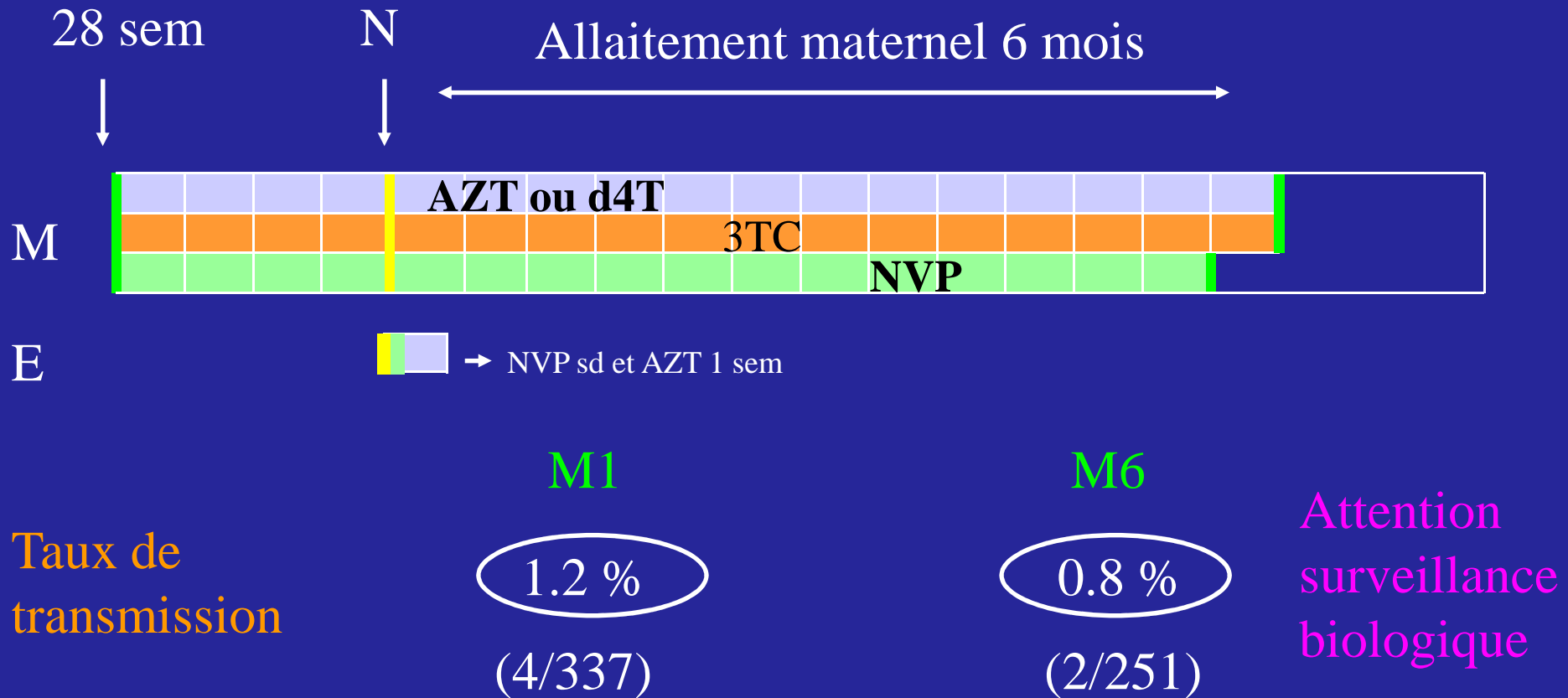
- Améliorer **l'accès au test** (communauté)
- Améliorer la **prise en charge précoce** des femmes enceintes pour diminuer la contamination in utero (ARV)
- Gérer le problème de l'**allaitement** pour diminuer la contamination du post partum (AME ou ARV?)
- Favoriser le **diagnostic précoce** chez l'enfant pour améliorer le pronostic

Quelles recommandations OMS pour 2009?

- Un traitement ARV pour la mère dès que les $CD4 < 350$?
- Un allaitement maternel protégé par les ARV pendant 6 mois sauf si AFASS?

Trithérapie au cours de la grossesse : cohorte DREAM

Palombi L. et al , CROI 2007, Abs. 747



Etude AMATA : allaitement maternel sous trithérapie antirétrovirale (Rwanda)

• Résultats

- 573 femmes incluses - 557 ont accouché :
 - 238 (43 %) : allaitement maternel + traitement ARV
 - 316 (57 %) : allaitement artificiel
- Transmission (sur 431 enfants)
 - **n = 7 (1,6 %)**
 - 6 à la naissance et 1/176 à M7 sous allaitement maternel (0,6 %, IC 95 % : 0-3)
- Morbidité mortalité idem

Arendt V, IAS 2007, Abs. TUAX102