

Prévention de la transmission mère-enfant (PTME)

Perspectives PACCI - Septembre 2008

François DABIS

Prévention de la transmission mère-enfant (PTME) Perspectives PACCI - Septembre 2008

François DABIS

- Poursuivre les activités de recherche clinique :

A la recherche de solutions susceptibles de contrôler complètement le risque de transmission

- Initier un agenda de recherche opérationnelle :

- . A la recherche de solutions susceptibles d'augmenter la couverture et la qualité des services de PTME
- . Surveiller les conséquences de la mise en place de ces services

1) Poursuivre la recherche clinique

Une proposition à l'ANRS - 15 septembre 2008

Tolérance et efficacité
de deux combinaisons thérapeutiques

Efavirenz-Tenofovir-Emtricitabine
et *Zidovudine-Lamivudine-Lopinavir/ritonavir*

utilisées chez des femmes enceintes et allaitantes
pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH-1 en Afrique

Un essai multi-pays randomisé

Problématique

- Transmission mère-enfant du VIH toujours responsable d'un grand nombre d'infections pédiatriques en Afrique
- Transmission autour de l'accouchement et pendant l'allaitement maternel
- Des interventions de prévention existent, mais...
 - efficacité partielle
 - problème des résistances aux NNRTI
 - insuffisamment mises en œuvre au niveau opérationnel

Régler une fois pour toutes sur le plan bio-clinique le problème de la transmission mère-enfant du VIH dans des populations allaitantes ?

- Notre hypothèse : Une multithérapie ARV administrée à toutes les femmes VIH+ pendant la grossesse et l'allaitement a de bonnes chances d'être une des solutions possibles
- Cette stratégie sera utilisée à large échelle si elle est
 - bien tolérée chez les femmes et les enfants,
 - efficace pour prévenir la transmission mère-enfant,
 - préserve les options thérapeutiques des mères et de leurs enfants

Quelles combinaisons d'ARV ?

- Tenofovir-Emtricitabine-Efavirenz (TDF/FTC/EFV ou Atripla®)
 - le régime ARV le plus simple actuellement disponible en Afrique (1 comprimé en une prise par jour),
 - sera probablement très largement prescrit chez les femmes en âge de procréer
 - mais sa **tolérance** chez la femme enceinte et l'enfant exposé via l'allaitement doit être évaluée
- Régime de référence utilisé au Nord : association Lopinavir/ritonavir (LPV/r ou Kaletra®) et 3TC/ZDV (Combivir®)

Schéma d'étude

- Essai clinique randomisé de phase III chez des femmes infectées par le VIH-1
 - TDF/FTC/EFV vs. ZDV/3TC plus LPV/r
 - dès que possible à partir de 20 semaines de gestation jusqu'à l'arrêt complet de l'allaitement maternel
- Règle d'arrêt du traitement

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

Critère de jugement principal

- Critère de jugement principal : incidence cumulée à 6 et 12 mois post-partum
 - d'issues de grossesses indésirables (avortements spontanés, mort-nés, anomalies congénitales) ;
 - d'infection par le VIH de l'enfant ;
 - de mortalité infantile
- Inclusion de 960 femmes en Côte d'Ivoire (1/3) et Zambie (2/3) pour comparer la **tolérance** de ces 2 régimes en non-infériorité

2) Initier un agenda de recherche opérationnelle

Pourquoi ?

La position de l'ANRS

Les perspectives en Côte d'Ivoire

Définir la recherche opérationnelle

***Comprendre et apprendre à partir de ce que nous faisons,
pendant que nous le faisons***

***Identifier ce qui marche bien, ce qui marche moins bien
et ce qui pourrait être amélioré***

Une femme sur trois vivant avec le VIH dans les pays à ressources limitées

a reçu en 2007 une prophylaxie ARV pour la PTME *

(source: OMS, Juin 2008)

Zone géographique	% de femmes recevant des ARV pour la PTME*
Europe de l'Est et du Centre	71%
Afrique de l'Est et Afrique Australe	43%
Amérique Latine et Caraïbes	36%
Asie	22%
Afrique de l'Ouest et Centrale	11%

*** 49% avec la NVPmd (42% en Afrique)**
8% avec une HAART (5% + 7% = 12% en Afrique)

Objectifs numériques fixés en 2001 (Session spéciale de l'Assemblée Générale des Nations Unies sur le Sida)

En 2010 :

- 80% des femmes à risque dans le monde devraient avoir accès à des services de PTME
- La moitié des nouveaux cas d'infection pédiatrique devraient avoir été éliminés
- Le Kenya est le seul pays africain susceptible d'atteindre cet objectif parmi les 10 pays ayant le plus grand nombre de femmes vivant avec le VIH (9 / 10 sont des pays africains)



Quelle recherche opérationnelle pour améliorer la PTME en Afrique ? Une initiative de l'ANRS

Première réunion de travail à Paris le 14 mai 2008

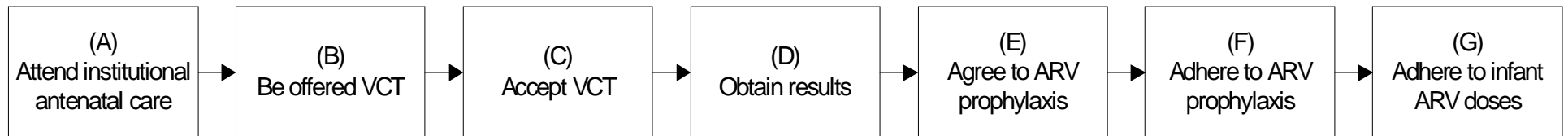
18 participants

Des représentants du Burkina Faso, du Cameroun et de la Côte d'Ivoire ainsi que de l'OMS

Des compétences en gestion de programme nationaux et internationaux, économie et gestion, sociologie et anthropologie, épidémiologie, clinique

Le défi de la cascade de PTME en Afrique

(Stringer, Bull WHO 2008)



ANC Soins prénataux

VCT Conseil volontaire et test de dépistage

ARV Prophylaxie antirétrovirale ou multithérapie (HAART)
pour la PTME peripartum ou pendant l'allaitement

Quelle recherche opérationnelle pour améliorer la PTME en Afrique et en Côte d'Ivoire en particulier ? (1)

**Nécessité urgente d'une recherche évaluative
sur une question hautement prioritaire mais qui n'est plus
strictement de nature biomédicale**

**Impossibilité de réfléchir et de développer cette recherche sans :
un partenariat fort des chercheurs et de l'ANRS
avec des responsables de programme
et une volonté affichée de leadership national et local**

Quelle recherche opérationnelle pour améliorer la PTME en Afrique et en Côte d'Ivoire en particulier ? (2)

C'est au niveau des pays qu'il faut

- 1° effectuer un « diagnostic » systémique (sans « excès »):
couverture et qualité des services**
- 2° formuler une liste d'interventions prioritaires +++
offre et / ou demande**
- 3° identifier les financements nécessaires à leur mise en
place (PEPFAR, Round 9 Fond Mondial, ...)**

Quelle recherche opérationnelle pour améliorer la PTME en Afrique et en Côte d'Ivoire en particulier ? (3)

Les chercheurs français et ivoiriens peuvent

1° contribuer au « diagnostic pays »

2° contribuer à la sélection des interventions prioritaires

3° apporter une cautions scientifique à la recherche des financements nécessaires à leur mise en place

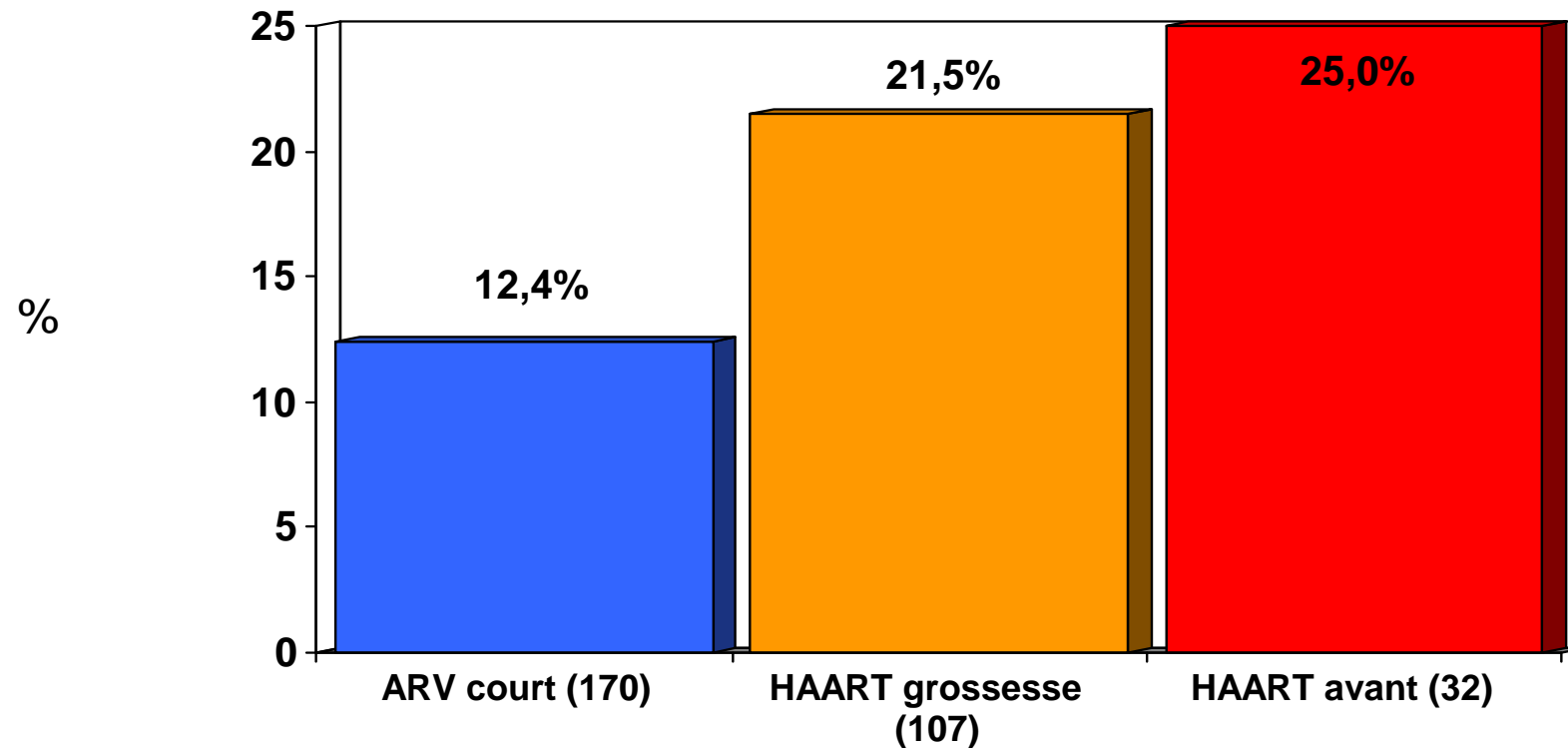
4° développer les protocoles d'évaluation et apporter tout ou partie de leur financement (ANRS, ...)

5° conduire (participer à) ces évaluations

**Une autre question pertinente
pour la recherche opérationnelle :**

Surveiller les conséquences de la mise en place des services

**Faible poids de naissance (<2500g) selon le régime ARV
utilisé pour la PTME chez les femmes éligibles un
traitement HAART pour elles-mêmes
Abidjan, ANRS & MTCT-Plus (Ekouevi D. AIDS 2008)**



Ref. régime court de prophylaxie ARV

Démarrage de la HAART pendant la grossesse : ORa = 2,12 (1,15-4,65)

Démarrage de la HAART avant la grossesse : ORa = 2,88 (1,10-7,51)

Proposition

**Évaluation des pratiques
de prévention de la transmission du VIH
et leur conséquences à court-terme chez la mère et l'enfant :**

Mise en place d'un observatoire national en Côte d'Ivoire

Questions

- Y a-t-il un écart entre les pratiques actuelles et les recommandations OMS pour la PTME et le diagnostic néonatal ?
 - Date de début des ARV
 - Suivi des recommandations
- Quels sont les obstacles pour une meilleure prise en charge thérapeutique (personnels, pratiques, disponibilité des ARV et des intrants) ?
- **Description et évolution des issues de grossesses à l'ère des multithérapie ARV avec des régimes non utilisées au Nord (d4T, névirapine, efavirenz)**
- **Apporter ainsi des indications sur l'impact éventuel de la multithérapie antirétrovirale sur les issues défavorables de grossesse**

Paramètres à étudier

Description des pratiques	Offre de soins
<ul style="list-style-type: none"> ✓ terme à la première prise en charge grossesse ✓ indications thérapeutiques ✓ type d'ARV et terme à l'initiation: prescrit/administré ✓ nombre de consultations, suivi biologique /immuno ✓ modalités d'accouchement ✓ ARV prescrit à l'accouchement et pour l'enfant ✓ accès au diagnostic et au résultat du diagnostic ✓ perdus de vue et documentation des causes 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ disponibilité des arvS ✓ disponibilité de PCR ✓ circuit des femmes ✓ mode de suivi ✓ service de nutrition ✓ laboratoire ✓ formation personnel ✓ personne impliquée ✓ formation continue ✓ sage femme ✓ médecin ✓ Nbre/ activité PTME
Description de la morbidité/mortalité maternelle	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ complications pendant la grossesse ✓ mortalité pendant la grossesse et dans les 6 sem 	
Description des issues	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ fausse couche, mortalité foétale, néonatale dans le 6 semaines ✓ terme à l'issue, prématurité, poids, taille, PC 	

Prévention de la transmission mère-enfant (PTME) Perspectives PACCI - Septembre 2008



Inserm

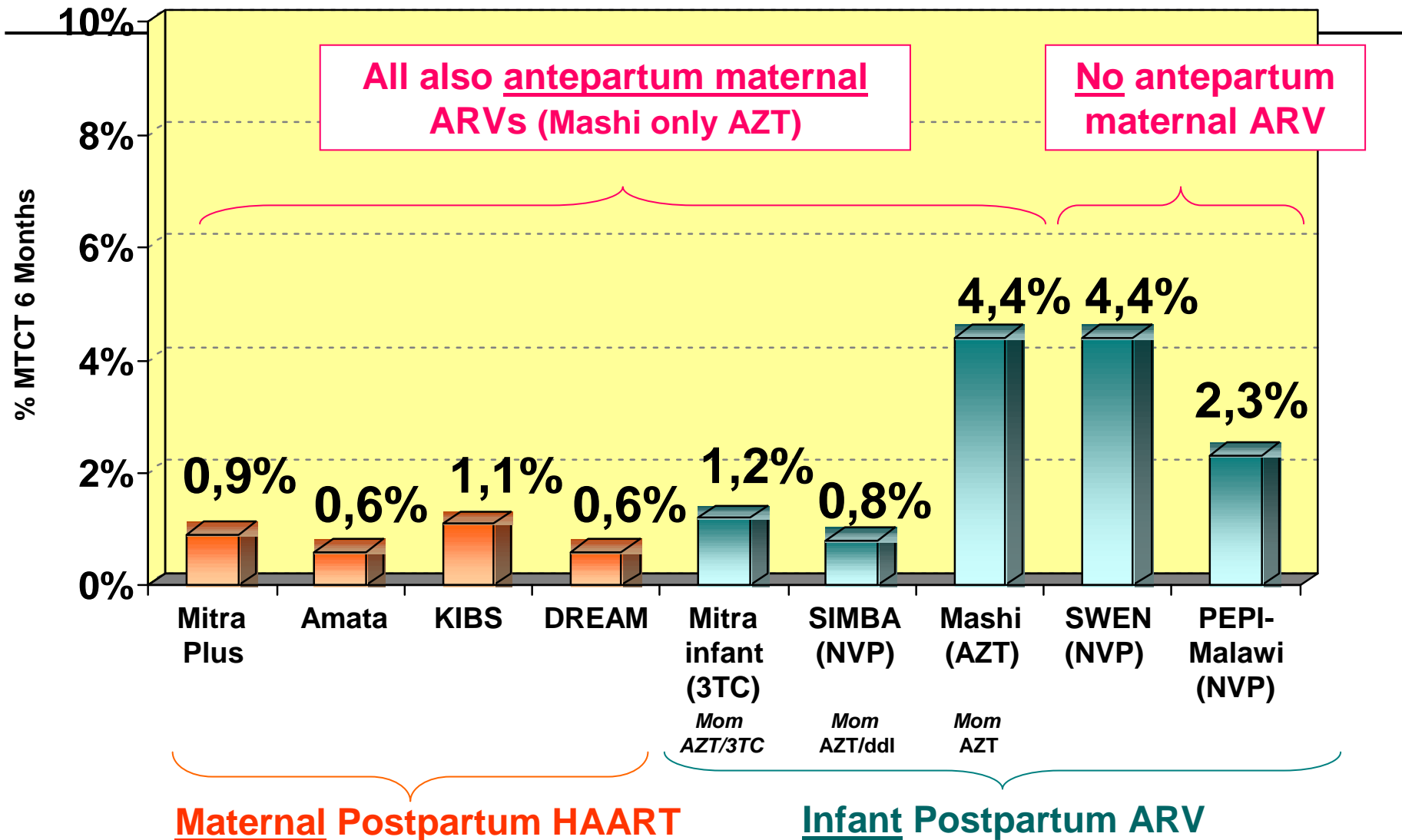
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Unité INSERM 897

Centre de Recherche
en Epidémiologie et Biostatistique



ARV Prophylaxis: Postnatal HIV Transmission Between Age 4-6 Weeks and 6-7 Months



Critères de jugement secondaires

- Documentation à 6 et 12 mois post-partum
 - évènements indésirables de grade 3 ou 4 chez la femme traitée et l'enfant exposé ;
 - patientes en échec virologiques (>300 copies/mL) et profil de résistance viral ;
 - fréquence des accouchements prématurés et des petits poids de naissance ;
 - incidence cumulée d'infection par le VIH chez l'enfant

Protocol team roster

Sponsor

Jean-François DELFRAISSY, ANRS, Paris, France

Principal investigators

François DABIS, INSERM Unité 897, Université Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

Didier Koumavi EKOUEVI, Programme PACCI/ACONDA, ANRS site, Abidjan, Côte d'Ivoire

Centre of coordination, methodology and data management

INSERM Unité 897, Université Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

Project coordinator and Head of Data Management Center: Renaud BECQUET

Monitor: Elise ARRIVE

ASSOCIATED INVESTIGATORS

Site investigators

Côte d'Ivoire site: Apollinaire HORO, Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, Abidjan

Zambia site: Jeffrey STRINGER, Centre for Infectious Disease Research in Zambia, Lusaka

Adult medicine

Besigin TONWE-GOLD, INSERM Unité 897, Université Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

Philippe MORLAT, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France

Virology

Marie-Laure CHAIX, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Christine ROUZIOUX, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Paediatrics

Stéphane BLANCHE, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Child nutrition

Renaud BECQUET, INSERM Unité 897, Bordeaux, France

Pharmacology

Déborah HIRT, Hôpital Cochin, Paris, France

Jean-Marc TRELUYER, Hôpital Cochin, Paris, France

Social sciences

Hermann BROU, ENSEA, Abidjan, Côte d'Ivoire

Joanna ORNE-GLIEMANN, INSERM Unité 897, Université Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

Some factors contributing to uptake and adherence to the PMTCT cascade

- Changes in HIV testing policies and practices
 - routine testing “opt-out” +++
 - same day results
 - Systematic Early Infant Diagnosis ???
- Availability of short-course regimens in their current version +
or ++ if HAART included
- Availability of treatment and care for family +
- Reduced disclosure and stigma
- Improved health staff attitudes