

# Transmission mère-enfant du VIH à l'ère des HAART :

## quelles leçons tirer de la cohorte EPF ?

# L'Enquête Périnatale Française (EPF) ANRS CO1/CO11/CO10

- **Cohorte nationale** prospective **multicentrique** depuis 1985
- Inclusion et suivi :
  - **Femmes enceintes VIH+** à partir de 14 SA, au plus tard à l'accouchement
  - Enfants non infectés → 2 ans
  - Enfants infectés → 18 ans → COVERTE (ANRS CO19)
- Deux volets depuis 2005:
  - CO1 : 27 sites France métropolitaine, 2/3 des mères incluses, **données socio-démographiques et comportementales et bilans immuno-virologiques plus détaillés à partir de 2005**
  - CO11 : « observatoire » : 38 sites FM et DOM/TOM, 1/3 des mères incluses
- Couverture : environ 70% des grossesses de mères VIH+ en France métropolitaine

# Objectifs généraux d'EPF

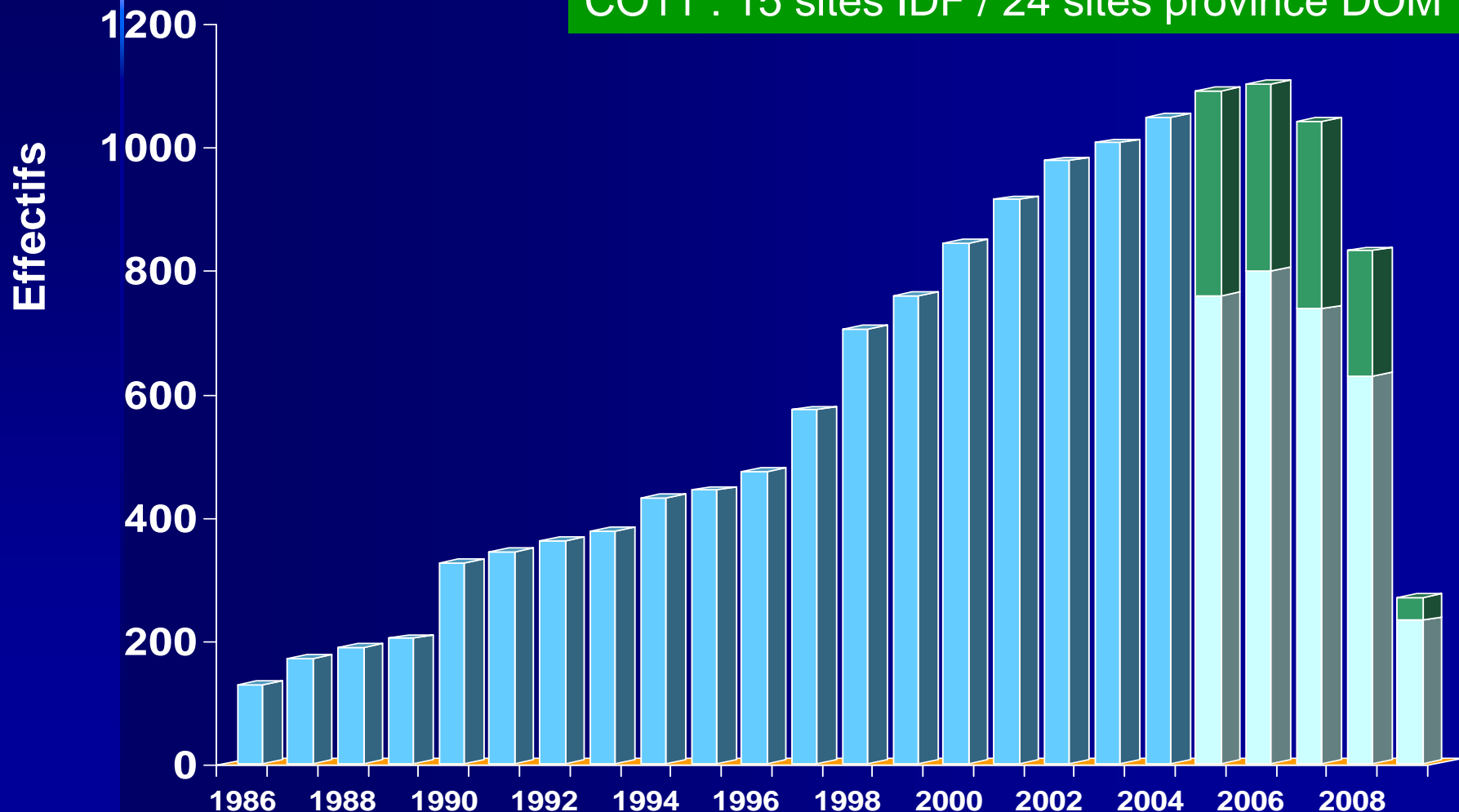
- (1) Evolutions de la **transmission mère-enfant du VIH** et des facteurs de risque
- (2) **Tolérance des expositions périnatales aux ARV** pour les enfants non infectés
- (3) **Evolution et pronostic pour les enfants infectés**
- (4) **Pronostic à long terme et conditions de vie chez les adultes infectés** par voie périnatale ou dans l'enfance :  
Coverte

# Inclusions 1986 - 2009

N = 14 671 couples mère-enfant dont 578 enfants infectés

CO1 (détaillé) : 18 sites IDF / 8 sites province

CO11 : 15 sites IDF / 24 sites province DOM



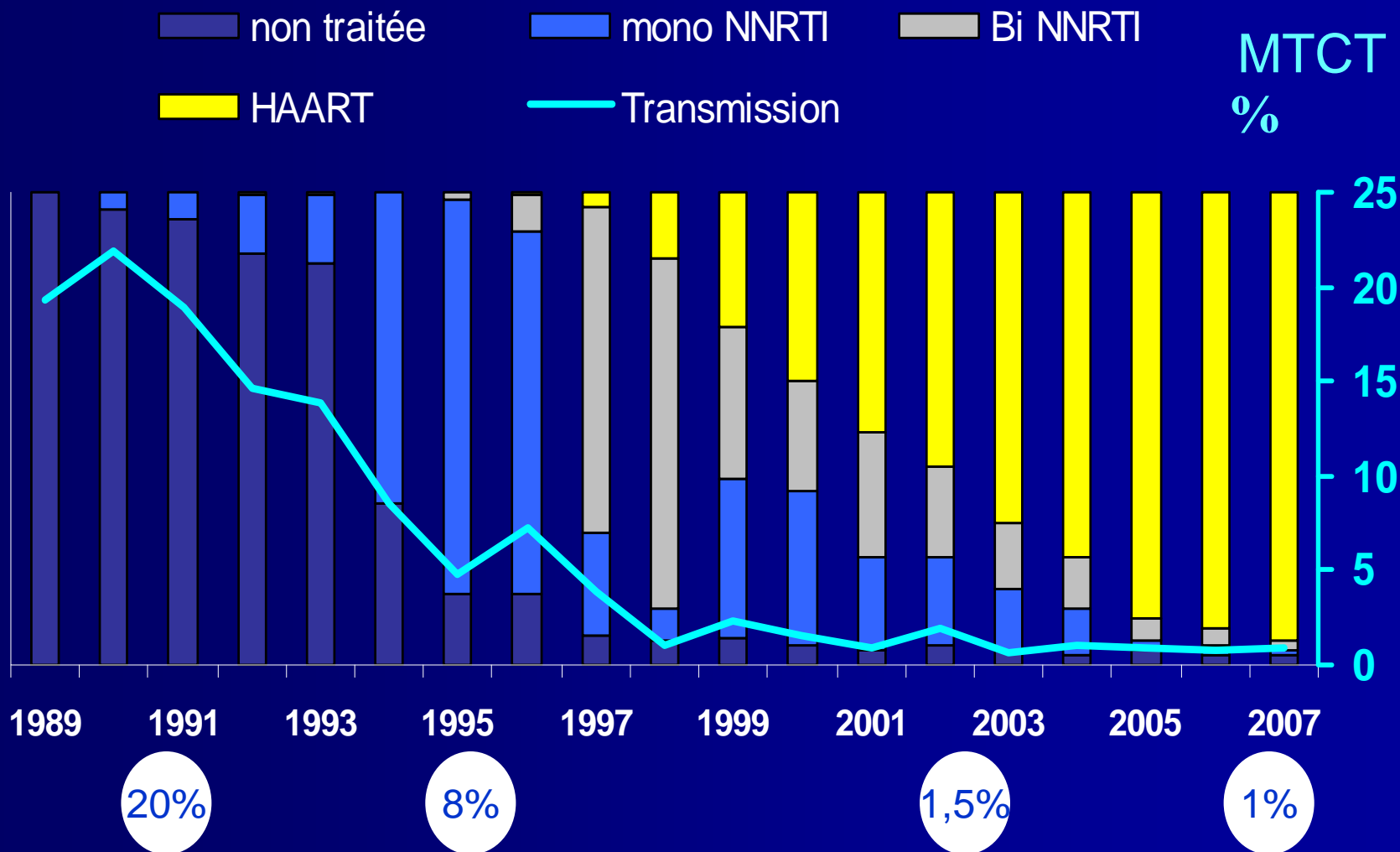
# Transmissions à l'ère des HAART

- Combien?
- Qui ?
- Pourquoi?
- Focus sur la transmission résiduelle
- Bénéfice/risque des stratégies de prévention
- Perspectives dans l'ère post-HAART?

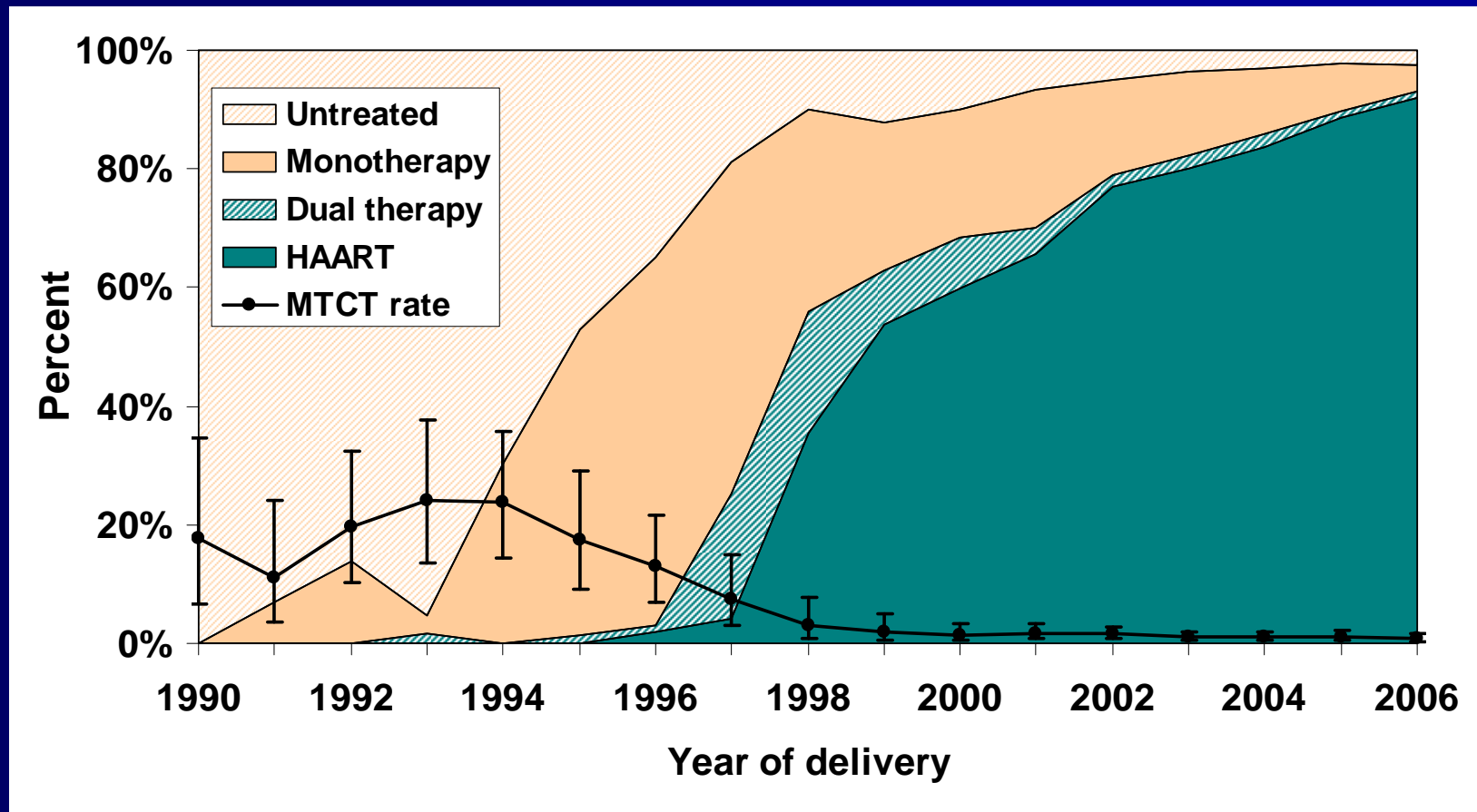
# Transmissions à l'ère des HAART

- Combien?
- Qui ?
- Pourquoi?
- Focus sur la transmission résiduelle
- Bénéfice/risque des stratégies de prévention
- Perspectives dans l'ère post-HAART?

# Antirétroviraux pendant la grossesse et taux de transmission en France : 1989-2007

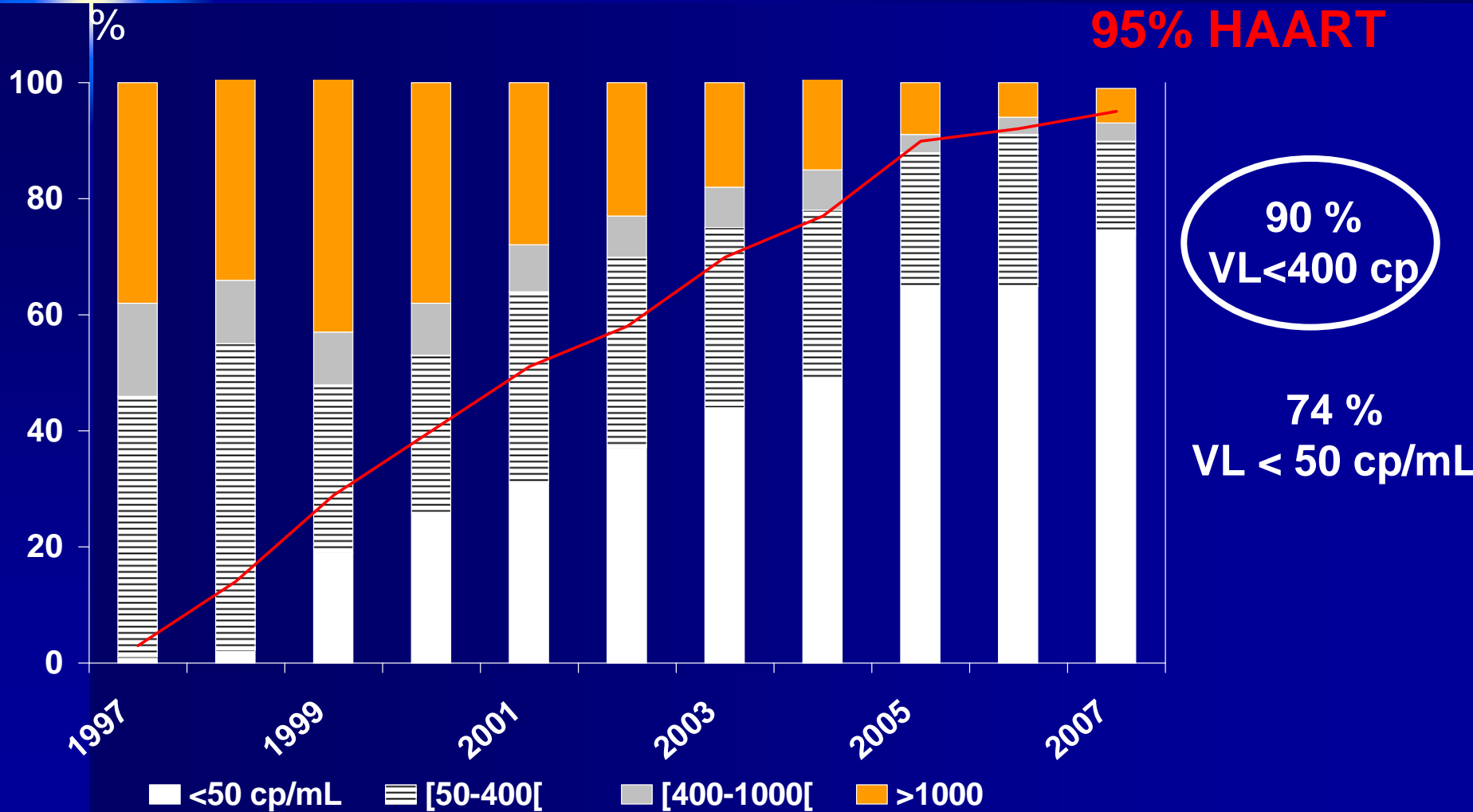


# Antirétroviraux pendant la grossesse et taux de transmission en Grande Bretagne et Irlande 1990-2006





# Evolution de la charge virale à l'accouchement à l'ère des HAART - France 1997-2007



# Transmissions à l'ère des HAART

- Combien?
- Qui ?
- Pourquoi?
- Focus sur la transmission résiduelle
- Bénéfice/risque des stratégies de prévention
- Perspectives dans l'ère post-HAART?

## **The ANRS French Perinatal Cohort (EPF)**

### **Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort**

Josiane Warszawski<sup>a,b,c,d</sup>, Roland Tubiana<sup>e,f</sup>, Jerome Le Chenadec<sup>a,d</sup>,  
Stephane Blanche<sup>g,h</sup>, Jean-Paul Teglas<sup>a,d</sup>, Catherine Dollfus<sup>i</sup>,  
Albert Faye<sup>j</sup>, Marianne Burgard<sup>g,k</sup>, Christine Rouzioux<sup>g,k</sup> and  
Laurent Mandelbrot<sup>a,l,m</sup> for the ANRS French Perinatal Cohort

*AIDS* 2008, 22:289–299

## ***National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC)***

### **Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006**

Claire L. Townsend<sup>a</sup>, Mario Cortina-Borja<sup>a</sup>, Catherine S. Peckham<sup>a</sup>,  
Annemiek de Ruiter<sup>b</sup>, Hermione Lyall<sup>c</sup> and Pat A. Tookey<sup>a</sup>

*AIDS* 2008, 22:973–981

- ***Cohorte Périnatale Française (ANRS - EPF)***

**1997-2004**

- 5271 couples mère-enfant
- Statut VIH enfant connu

***National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC)***

**2000-2006**

- 5930 couples mère-enfant
- Statut VIH enfant connu

# Taux de transmission

## Profil similaire en France et en GB /Irlande (1)

	France 1997-2004 %	UK / Ireland 2000-2006 %
<b>Non traitées</b>	11.2	9.1
<b>CV proche de l'accouchement</b>		
- indétectable (<50 cp/mL)	0.4	0.1
- < 1000 cp/mL	0.6	0.8
- <b>Echec</b> ( $\geq 10\ 000$ )	6.8	6.0
<b>Age gestationnel à accouchement</b>		
- A terme ( $\geq 37$ SA)	1.1	1.0
- 33-36 SA	1.2	1.4
- <b>Prématurité sévère</b> (< 33 SA)	6.6	6.1

# Taux de transmission

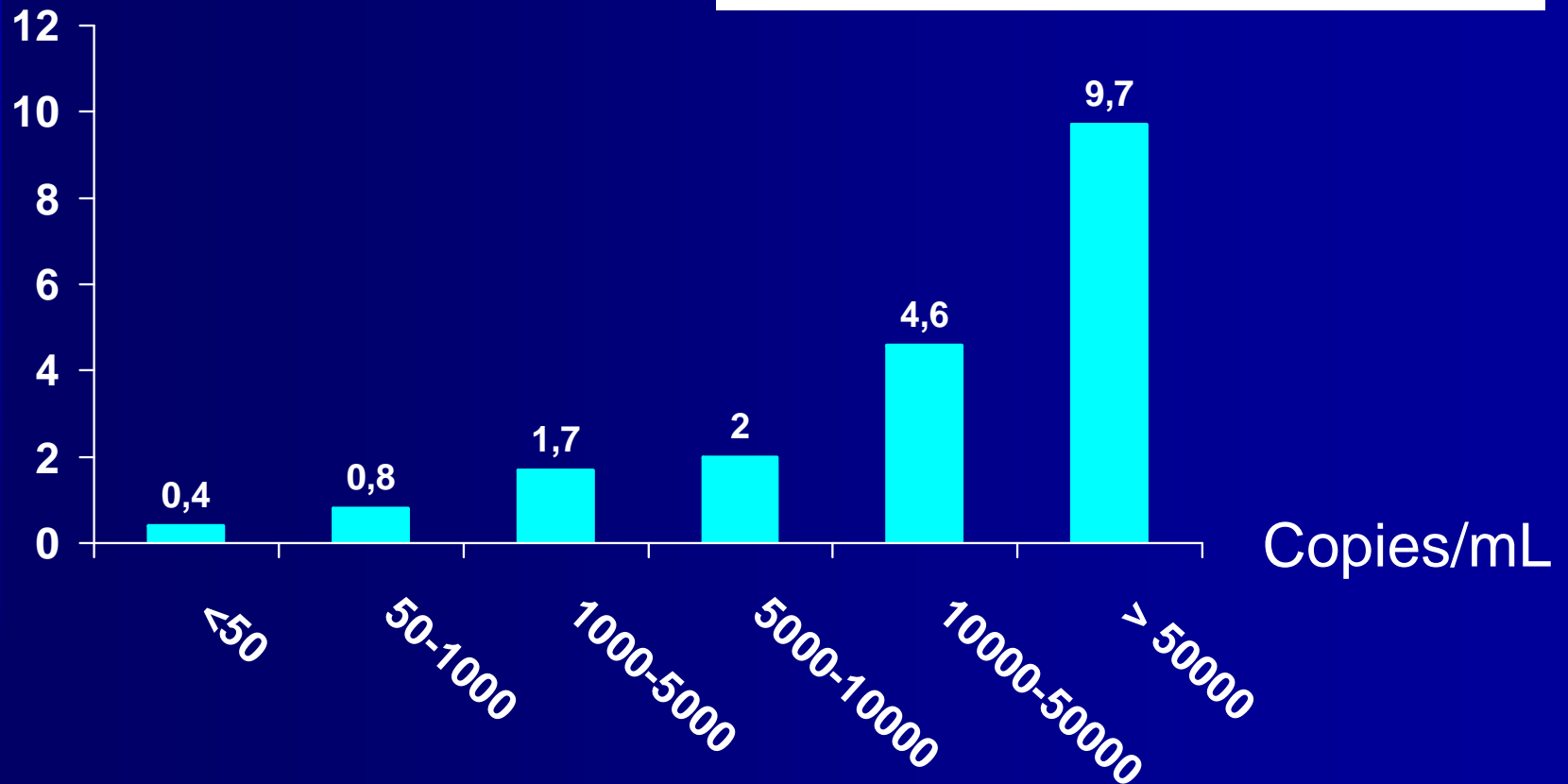
## Profil similaire en France et en GB /Irlande (1)

	France 1997-2004 %	UK / Ireland 2000-2006 %
<b>HAART</b>		
- depuis conception	0.0	0.1
- initié pendant grossesse	1.5	1.3
<b>Durée des ART</b>		
par semaine	0.96	0.90

# TME augmente avec CV à l'accouchement à terme

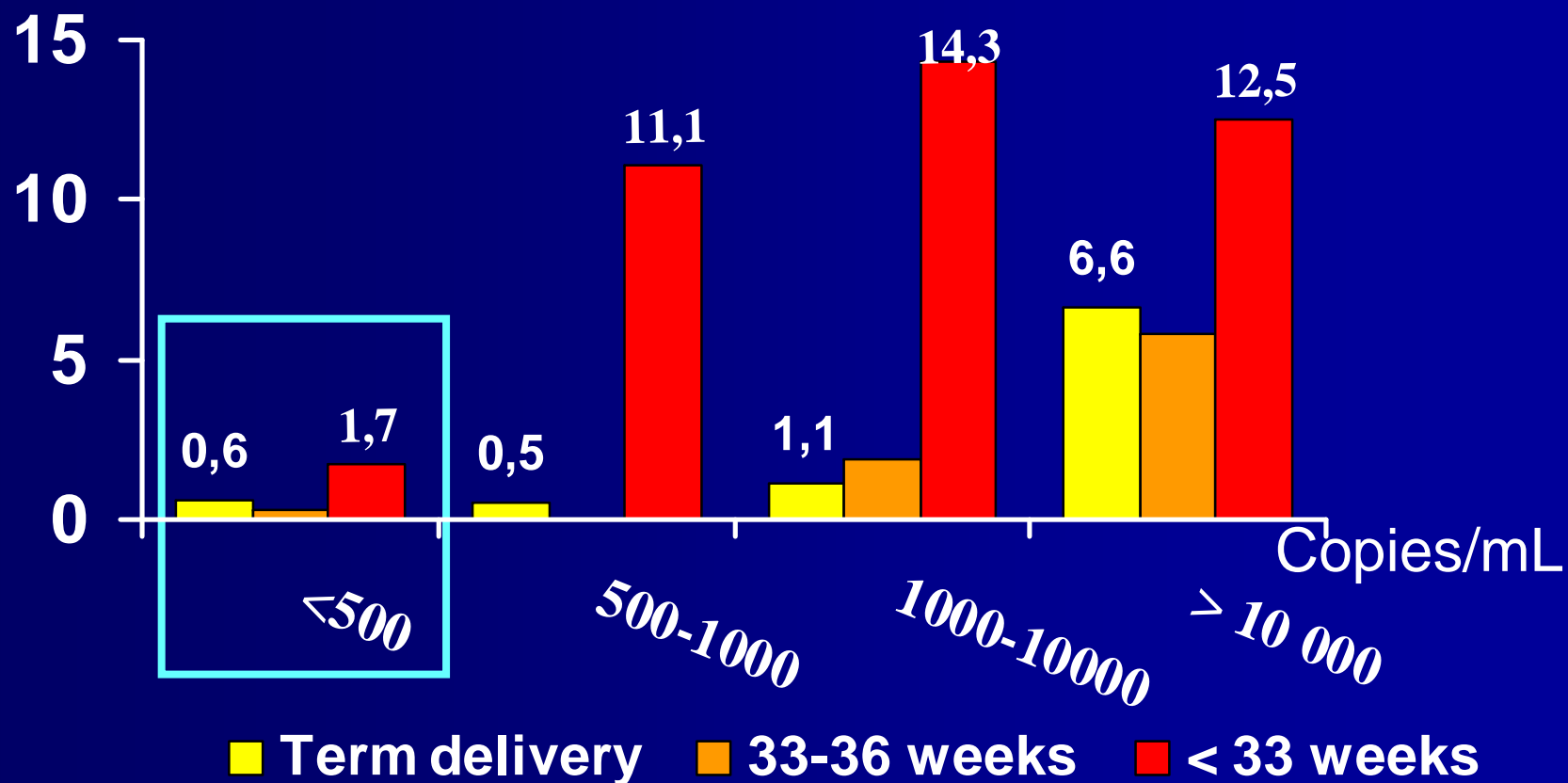
% transmission

Forte augmentation au-delà de 10 000 cp/mL



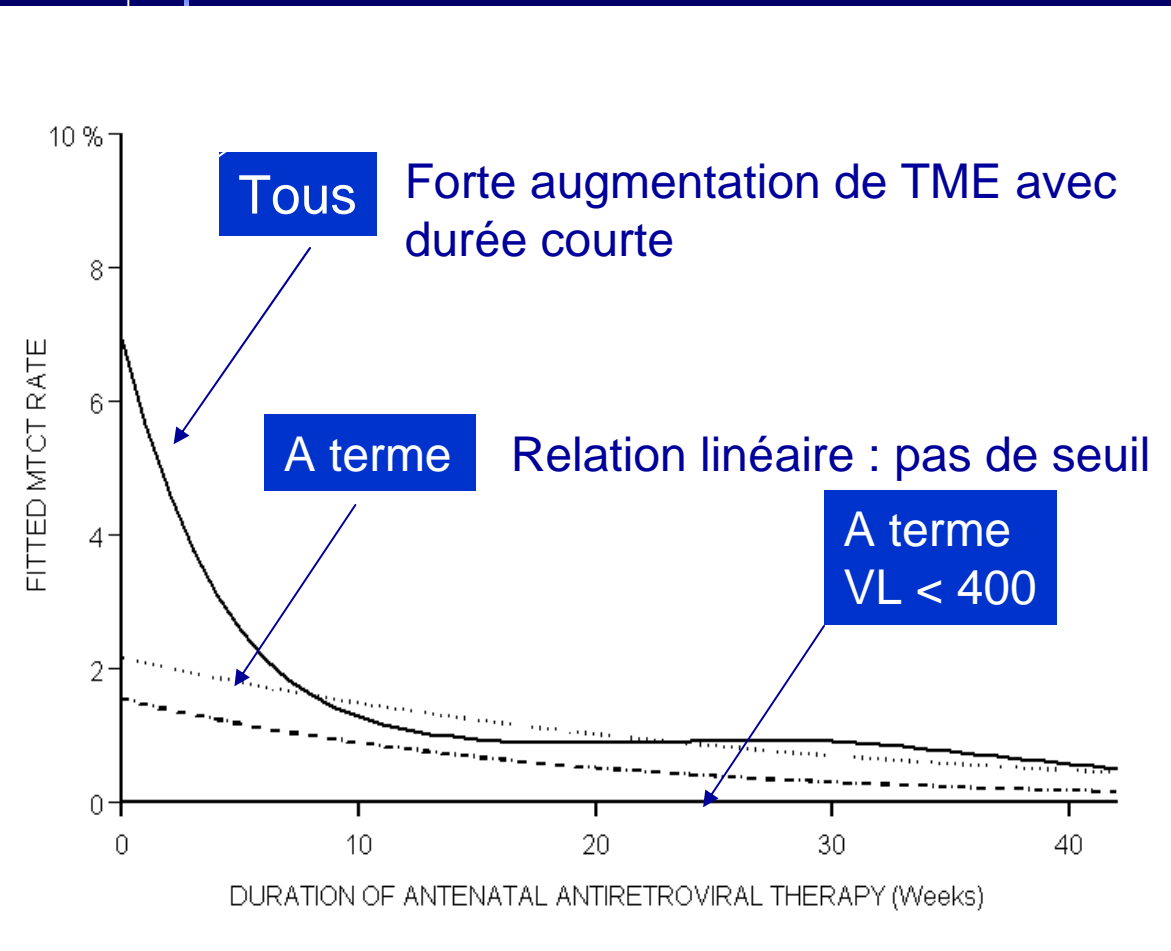
TME augmente avec la prématurité,  
indépendamment de la charge virale

% transmission





## TME augmente avec la diminution de la durée de ART pendant la grossesse



Terme initiation	ART	%
> 28 SA		1.1
21-27 SA		0.7
4-20 SA		0.5
À la conception		0.1
HAART dès conception		0.0

Semaines d'aménorrhées

## Prématurité sévère, échec virologique et durée courte d'ART sont des facteurs de risque indépendant de TME

	Logistic regression	
	adjusted OR	p
<b>Gestational age</b>		
<b>Severe prematurity &lt;33 wks</b>	<b>3.4</b>	(1.4-8.3) <b>0,02</b>
33-36 wks	<b>0.9</b>	(0.3-2.0)
Term ≥ 37 wks	<b>1</b>	
<b>Viral load (cp/mL)</b>		
<b>Failure ≥ 10 000</b>	<b>9.2</b>	(4,8-17.6) <b>&lt;0,01</b>
[1000-10 000[	<b>2.4</b>	(1,2-5.0)
[500-1 000[	<b>1.1</b>	(0.3-3.8)
<500	<b>1</b>	
<b>Duration or ART</b>		
<b>Per week</b>	<b>0.93</b>	(0.88-0.99) <b>0.02</b>

# Transmissions à l'ère des HAART

- Combien?
- Qui ?
- Pourquoi?
- Focus sur la transmission résiduelle
- Bénéfice/risque des stratégies de prévention
- Perspectives dans l'ère post-HAART?

# Pourquoi des transmissions surviennent malgré une CV basse proche de l'accouchement, à terme ?

Factors Associated with Mother-to-Child Transmission of HIV-1 Despite a Maternal Viral Load <500 Copies/mL at Delivery: A Case-Control Study Nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1)

Roland Tubiana,<sup>1,2</sup> Jerome Le Chenadec,<sup>3,11</sup> Christine Rouzioux,<sup>4,5</sup> Laurent Mandelbrot,<sup>6,13</sup> Karima Hamrene,<sup>7</sup> Catherine Dollfus,<sup>9</sup> Albert Faye,<sup>9</sup> Constance Delaugerre,<sup>4</sup> Stephane Blanche,<sup>5,10</sup> and Josiane Warszawski,<sup>3,7,11,12</sup> for the ANRS French Perinatal Cohort (ANRS CO1/CO11)<sup>a</sup>

• CID 2010:50 (15 February)

## **CAS = enfants infectés (N=19)**

- 1997 - 2006
- accouchement à terme
- CV proche de l'accouchement <500 cp/mL
- Pas d'allaitement

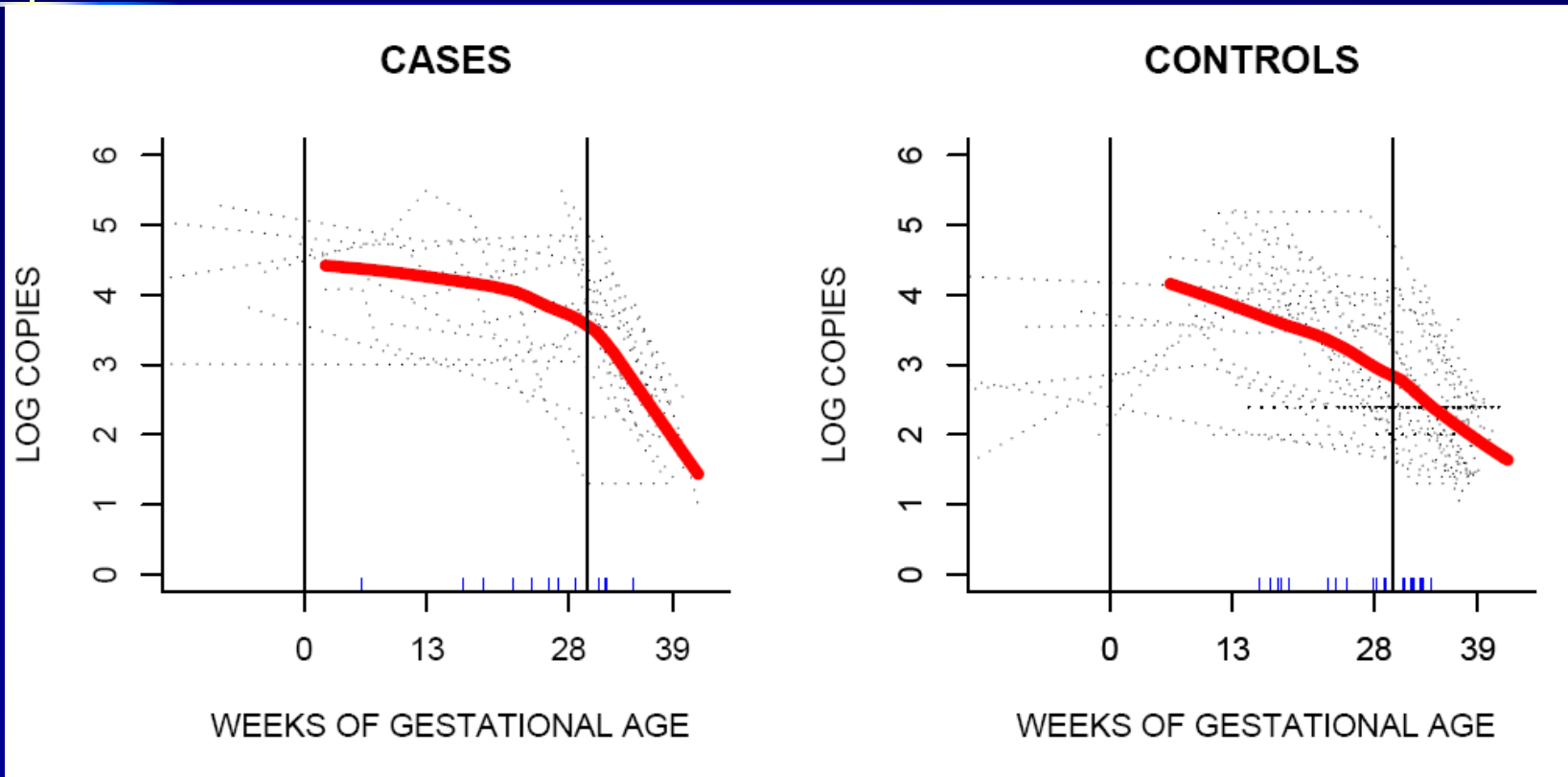
## **CONTRÔLE = enfants non infectés (N=60)**

- Mêmes critères, appariés sur le site et la date d'accouchement

→ Recueil rétrospectif de toutes les mesures immuno-virologiques pendant la grossesse et de l'histoire obstétricale détaillée

## Etude cas-témoins nichée dans la cohorte EPF (1)

**CV diminue moins vite chez cas que contrôle**  
**chez les mères initiant le traitement pendant la grossesse**  
(non parametric lowess curve: red line)



Âge médian à l'initiation du traitement : similaire dans les 2 groupes

**29.5** (range: 6-35)

**30.0** (range: 16-34)

## Etude cas-témoins nichée dans la cohorte EPF (2)

% CV < 500cp à 28 SA plus faible chez cas que contrôle, aussi bien pour transmission INTRA PARTUM que IN UTERO, malgré une charge virale basse à l'accouchement

---

### % Charge virale <500 cp/mL à 28 SA

	All	Intra partum	in utero
Cas (transmetteuses)	7.7%	14%	10%
Contrôle	62%	73%	50%

---



Intra partum = PCR DNA ou cultures négatives dans les 7 premiers jours

In utero = PCR DNA ou cultures positives «

# Transmissions à l'ère des HAART

- Combien?
- Qui ?
- Pourquoi?
- Focus sur la transmission résiduelle
- Bénéfice/risque des stratégies de prévention
- Perspectives dans l'ère post-HAART?

# Tolérance des ARV pour les mères, le fœtus, l'issue ?

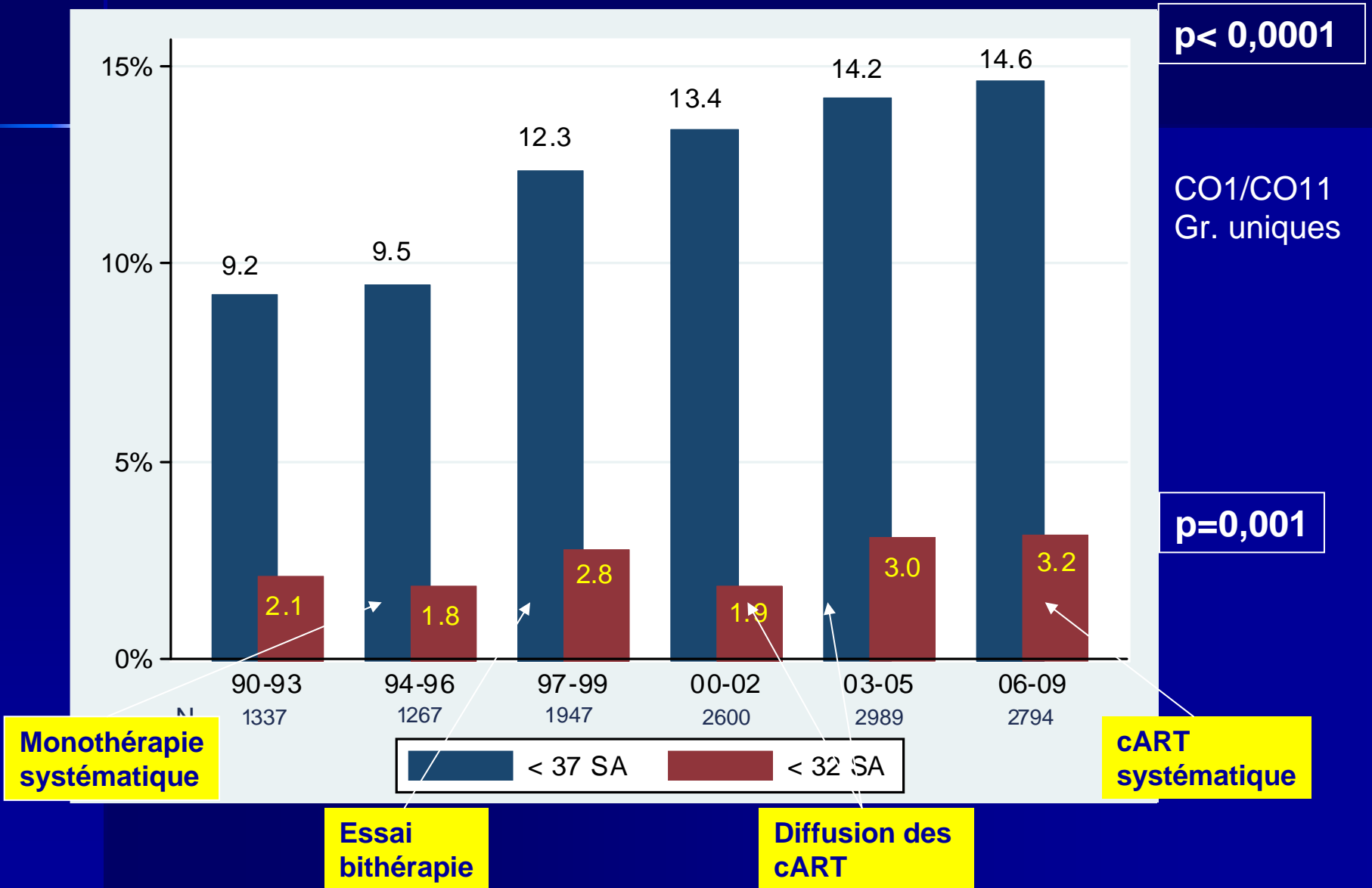
## ■ Augmentation de risque

- Complications immuno-allergiques (Nevirapine)
- Acidose lactique (DDI+D4T)
- Pré-eclampsie
- Diabète gestationnel (PI)
- **Prematurité (HAART?)**
- **Petit poids de naissance (HAART?)**

→ Relation causale avec ARV difficile à établir



# Evolution calendaire de la prématurité en France EPF - 1990-2009



# Prématurité et HAART : données de la littérature

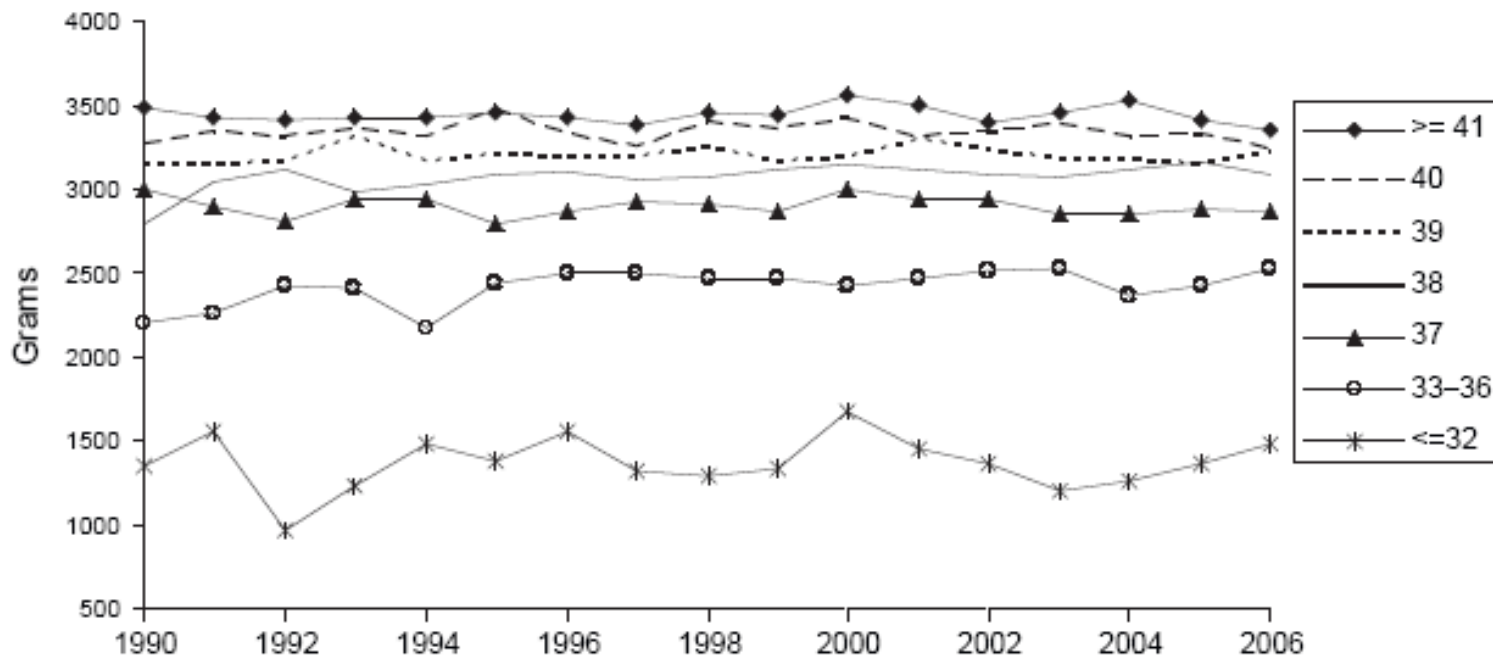
- NSHPC (Townsend, AIDS 2007)
  - 5000 patientes, 1990-2005, cART vs mono/bi
  - **AOR = 1,51 ( $p=0,001$ )**
- Méta-analyse (Kourtis, AIDS 2007) : 7 études observationnelles
  - 8000 patientes, cART ou bithérapie vs monothérapie
  - Pas de différence significative
- PACTG (Patel , JID 2010)
  - 777 patientes, 2002-2008; cART avec IP contre tous les autres traitements
  - Restriction aux patientes débutant le traitement en cours de grossesse
  - Etude de la prématurité spontanée
  - Pas de différence significative

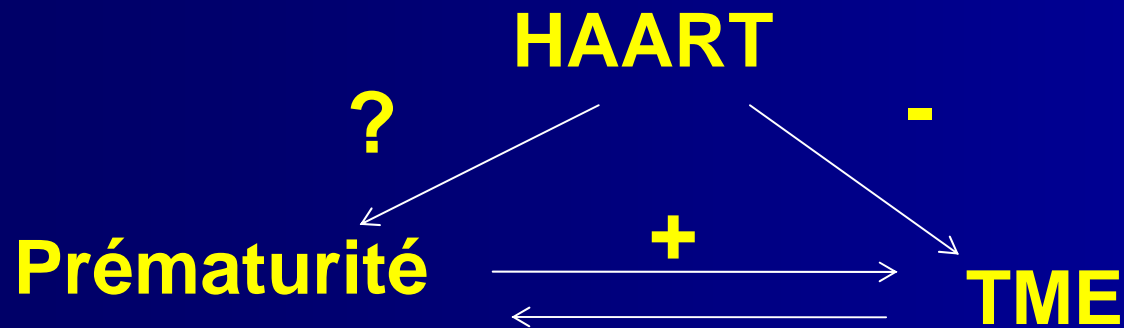
# Poids de naissance ajusté sur l'âge gestationnel stable sur la période 1990-2006 in France

No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation

Nelly Briand<sup>a,b</sup>, Laurent Mandelbrot<sup>a,c,d</sup>, Jérôme Le Chenadec<sup>a,b</sup>, Roland Tubiana<sup>e,f</sup>, Jean-Paul Teglas<sup>a,b</sup>, Albert Faye<sup>g</sup>, Catherine Dollfus<sup>h</sup>, Christine Rouzioux<sup>i,j</sup>, Stéphane Blanche<sup>j,k</sup>, Josiane Warszawski<sup>a,b,l,m</sup>, for the ANRS French Perinatal Cohort

*AIDS* 2009, 23:1235–1243





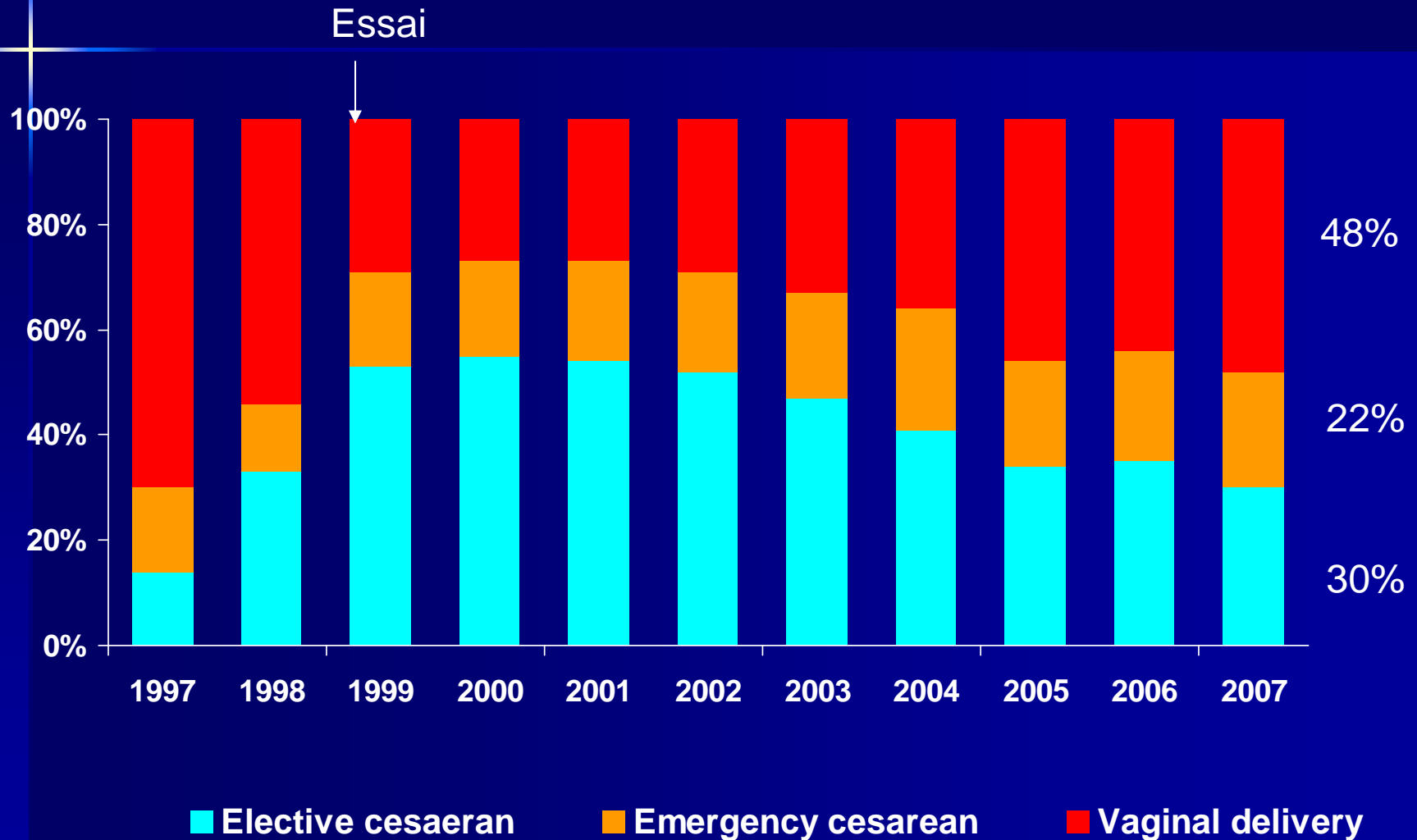
- résultats non concordants à partir des données observationnelles
- pas de retard de croissance intra-utérin
- relation causale et biais ?
- quel mécanisme physiopathologique?

→ Nécessité d'essais randomisés pour évaluer les nouvelles molécules

# Transmissions résiduelles à l'ère des HAART

- Combien?
- Qui ?
- Pourquoi?
- Spécial focus sur la transmission résiduelle
- Bénéfice/risque des stratégies de prévention
- Perspectives dans l'ère post-HAART?
  - Nouvelles molécules?
  - Pas de NRTI pendant la grossesse?
  - Césarienne programmée?
  - Per partum et post-partum?
  - Allaitement dans les pays industrialisés?

# Evolution du mode d'accouchement France : EPF 1997-2007



# TME et mode d'accouchement France / GB-Irlande

	France 1997-2006	UK/Ireland 2000-2006
<b>HAART</b>		
Césarienne programmée		0.7 (17/2337)
Voie basse programmée		0.7 (4/565)
<b>HAART et CV &lt;400 cp</b>		
Césarienne programmée	0.4 (3/747)	
Voie basse	0.5 (3/747)	

→ **Pas de bénéfice clair de la césarienne programmée chez les femmes bien contrôlée sur le plan virologique sous HAART**

# Conclusion (1)

- **Recommandations actuelles → Transmission faible**
    - 1.5% dans les pays industrialisés
    - 0.5% chez femmes accouchant avec CV basse
    - 0.1% si HAART administré depuis la conception
  - **Mais 3 situations à risque :**
    - Pas de traitement pendant la grossesse : TME =12%
    - Prématurité sévère: TME =6%
    - Echec virologique à l'accouchement (> 10 000 cp): TME =6%
- **Importance d'un accès à dépistage précoce du VIH pendant grossesse**



# Conclusion (2)

- La transmission diminue avec :
  - **la durée des ART pendant la grossesse :**
    - pas de seuil optimal pour commencer
    - taux les plus bas quand HAART dès conception
  
  - **le contrôle précoce de la CV pendant la grossesse**
    - indépendamment du terme à l'initiation des ART
    - pour la transmission in utero *et intrapartum*
  
- Nécessité de prendre en compte, non seulement les CD4, mais la CV pour décider quand débiter les HAART pendant la grossesse
  
- Suivre très étroitement la CV pour renforcer ou changer le traitement

# Conclusion (3)

- Faut-il commencer les HAART plus (très?) tôt pendant la grossesse même en l'absence d'indication maternelle?
- **Peut réduire la transmission (→ 0% ?)**
- **Risque d'augmenter la toxicité pour mère et fœtus?**
  - Prématurité?
  - Dysfonction mitochondriale chez les enfants non infectés
  - Perturbation hématologique chez les enfants non infectés
  - Cancers à long terme (génétoxicité potentielle) ?
  - Autres...?

# Conclusion (4)

- **Peut-on ALLEGER les stratégies de prévention en cas de charge virale basse en début de grossesse, et « indétectable » à l'accouchement ?**
  - **Pas d'INTI** → Essai Primeva en cours
  - **Pas de césarienne programmée** → n'est plus recommandé avec une CV basse sous HAART
  - **Pas de perfusion intra partum ? prophylaxie postnatale plus courte?**
    - Mais la CV ne reflète pas exactement la quantité de virus dans les compartiments génitaux et placentaires
    - Essai randomisé difficile en raison de la transmission très faible
    - Etude collaborative nécessaire
  - **Allaitement sous HAART dans les pays industrialisés**
    - L'allaitement artificiel reste l'option la plus sécuritaire, mais la demande va venir

# Cohortes EPF

## ANRS CO1 / CO10 / CO11 / CO19

Investigateur principal : Josiane Warszawski

### Co-investigateurs principaux :

#### **CO1 – Transmission mère-enfant du VIH**

Laurent Mandelbrot  
Roland Tubiana  
Stéphane Blanche

#### **CO11 – Observatoire des enfants non infectés**

Stéphane Blanche

#### **CO10 – Enfants infectés**

Catherine Dollfus  
Albert Faye

#### **CO19 Coverte – Cohorte de jeunes adultes infectés par voie périnatale**

Jean-Paul Viard

Virologue : Christine Rouzioux

## Merci

- **aux mères et à leurs enfants**
- **Aux cliniciens et TEC des sites**
- **A l'équipe de coordination**
  - Coordinateur: V Benhammou, S Delmas, K Hamrene
  - Monitoring: N Chernai, N Bouallag, N kessaci, L Assoul, J Ngondi
  - Data management: L Boufassa, P Huyhn, C Laurent, T Wack,
  - Statisticiens/épidémiologistes: N Briand, C Jasseron, J Le Chenadec, JP Teglas,
  - Secétaires: M Peres, E Ramos

# (1) Facteurs associés avec la transmission dans la période des HAART

- Residual transmission (*Warszawski, AIDS 2008 ; Tubiana, CID 2010*)
  - Maternal viral load at delivery < 500 cp/mL: transmission rate=0.6%
  - Role of early viral control during pregnancy: revision of guidelines in pregnant women?
- Transmission of HIV-2 (*Burgard, CID 2010 provisionnally accepted*)
- Obstetrics
  - amniocentesis (*Mandelbrot, Am J Gyn Obst 2008*)
  - twin pregnancies (*Palladino, AIDS 2007*)
- Co-infection
  - CMV (*Guilbert, CID 2009*)
- Access to care for migrants from sub-Saharan African countries (*Jasseron, AIDS 2008*)
- Frequency and factors associated with medical strategies not in agreement with national guidelines *PhD Student: Carine Jasseron*

## (2) Tolerance in *uninfected* children exposed to ARV

Incorporation of nucleosidic analogs in mitochondrial and nuclear DNA

- Increased frequency of neurological symptoms/mitochondrial dysfunction (*Barret, AIDS 2003, Tardieu, AJNR 2005, Blanche, AIDS 2006*)
- Hematopoiesis disorders up to age of 18 months (*Le Chenadec, AIDS 2003*)
- Evaluation of risk of paediatric cancer (*Benhammou, AIDS 2008*)
  - Overall incidence: similar to general population
  - Brain cancer: SIR=3 (p=0.06)
  - association with lamivudine-didanosine combination
  - To be repeated with longer follow-up

(2) Tolerance in *uninfected* children exposed to ARV

•  
→ CURRENT PROJECT:

- Phase II/III Randomized PRIMEVA trial: PI monotherapy vs PI + 2 nucleosides
  - Viral efficacy during pregnancy
  - Tolerance in children
  
- Long term morbidity in uninfected children
  - cross-checkings with morbidity and mortality registries
  
- MITOC European collaboration
  - Frequency of unexplained neurologic symptoms/mitochondrial dysfunction



1985 - 2004

# EPF

couples « mère-enfant »

Enfants infectés

Depuis 2005

**CO11 - observatoire**  
*(recueil simplifié)*

Inclusions : mère VIH+  
Accouchement

**CO1 – mère enfant**  
*(recueil détaillé)*

Inclusion : mère VIH+  
Grossesse ≥ 14 SA

**CO10**

> 14 000 grossesses VIH+  
(environ 1000 / an depuis 2000)

- 674 enfants infectés dont :
  - 131 décédés
  - 60 PDV
  - 146 actuellement ≥ 18 ans

Mort-né  
Enfants vivants  
Infecté VIH +  
STOP SUIVI

Fausse couche  
Interruption  
Mort in utero  
Enfants vivants

Infecté VIH +

VIH+ < 13 ans  
Prise en charge récente

Enfants non infectés

2 ANS

2 ANS

18 ANS

15 sites Ile de France  
24 sites province et DOM TOM  
1/3 des mères incluses

18 sites Ile de France  
8 sites province  
2/3 des mères incluses

12 sites Ile de France  
9 sites province

éligible pour Coverte

**CO19 – Coverte**  
Inclusion entre 18 et 25 ans

# Safety of perinatal exposure to ARV for fetus and neonate?

## ■ Birth defects

- 2-3%, similaire à population générale mais faible puissance
- Case reports for DDI, and Efavirenz in 1st trimester / animal studies

## ■ Dysfonction mitochondriale chez enfants non infectés

- 0.3% in children exposed to in utero NRTI,
- ZDV-3TC > ZDV alone

## ■ Impact sur les paramètres hématologiques

- Transient anemia with ZDV
- Reduction of neutrophils, platelets and lymphocytes up to 8 years

## ■ Potential for mutagenic and carcinogenic effects

- No evidence but longer surveillance needed

## ANRS-PRIMEVA phase II / III trial

Est-il possible de supprimer les nucléosidiques chez les femmes n'ayant pas d'indication maternelle de traitement

### Lopinavir/r monotherapy during pregnancy:

- Efficacité virologique à 34 SA et accouchement
- Tolérance chez les enfants?

Eligible : CD4 > 350/mm<sup>3</sup> et VL < 30 000 cp/mL



*Premiers résultats en décembre 2010*