

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Année 2009

Thèse n°1635

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Mention : Sciences Biologiques et Médicales
Option : Epidémiologie et Intervention en Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 décembre 2009

Par

Ahuatchi Patrick COFFIE

Né le 23 août 1975 à Grand-Bassam (Côte d'Ivoire)

**Prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH à l'ère
des multithérapies antirétrovirales : études épidémiologiques
réalisées à Abidjan, Côte d'Ivoire**

Membres du Jury

Geneviève Chêne, PU-PH, Bordeaux, France	Présidente
Laurent Mandelbrot, PU-PH, Paris, France	Rapporteur
Serge Paul Eholié, PU-PH, Abidjan, Côte d'Ivoire	Rapporteur
Hervé Fleury, PU-PH, Bordeaux, France	Examineur
Josiane Warszawski, MCU-PH, Paris, France	Examineur
Claude Hocke, PU-PH, Bordeaux, France	Membre invité
François Dabis, PU-PH, Bordeaux, France	Directeur de Thèse

Remerciements

Aux membres du jury

Merci d'avoir accepté de prendre le temps de participer à ce jury, de lire ce travail et de le juger. J'en suis très honoré et vous en remercie vivement.

– **Madame le Professeur Geneviève Chêne,**

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. J'ai pu bénéficier de votre enseignement au cours du Master de recherche. Votre disponibilité, votre courtoisie, votre rigueur scientifique et votre souci de former et d'encadrer les étudiants font de vous une femme d'exception. Recevez cher Professeur, l'expression de ma gratitude.

– **Monsieur le Professeur Laurent Mandelbrot,**

J'ai d'abord été frappé par la qualité de vos articles. Puis, j'ai eu l'occasion de vous rencontrer et je peux dire que votre simplicité et votre humilité m'ont agréablement surpris. Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être le rapporteur de ce travail. Votre regard critique permettra de l'améliorer.

– **Monsieur le Professeur Serge Paul Eholié,**

Je me rappelle encore mon stage au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) au CHU de Treichville à Abidjan en tant qu'externe de 4^{ème} année. C'était il y a maintenant 12 ans. A l'époque, nous rêvions tous de vous ressembler, car vous étiez pour nous jeunes étudiants, un modèle à suivre. C'est donc pour moi, Cher Maître, un honneur de vous avoir comme rapporteur de thèse. Merci à vous et à tous les enseignants de l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan et de Bouaké.

– **Monsieur le Professeur Hervé Fleury,**

Merci pour le jugement que vous porterez à ce travail.

– **Madame le Docteur Josiane Warszawski,**

Merci pour votre disponibilité. Nous espérons que vous apporterez sans retenue tout votre regard critique sur ce travail afin de l'améliorer. Votre présence à ce jury est un honneur pour moi. Soyez assurée de ma gratitude.

– **Monsieur le Professeur Claude Hocke,**

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury.

– **Monsieur le Professeur François Dabis,**

Cher Directeur de thèse, vous avez accepté il y a cinq ans, et cela sans même me connaître, de me donner une chance. Vous avez d'abord été mon Directeur de mémoire dans le cadre du Master de recherche à l'ISPED, et maintenant vous êtes mon Directeur de Thèse. Vous m'avez beaucoup appris sur le plan professionnel par votre disponibilité et votre rigueur scientifique. Merci du fond de cœur, Très Cher Professeur. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Xavier Anglaret, Coordinateur Nord du programme PAC-CI

Cher « Professeur » [comme on aime vous appeler à PAC-CI] je ne sais comment vous remercier. Vous avez été le premier à croire en moi en m'aidant à m'inscrire au Master de recherche, à l'issue duquel vous m'avez encouragé à retourner en Côte d'Ivoire pour travailler au programme PAC-CI et j'en suis très fier. Merci pour vos conseils, et surtout pour tout ce que vous faites pour nous, jeunes médecins. Que votre vœu, celui de faire du programme PAC-CI une véritable unité de recherche, se réalise et surtout que Dieu vous bénisse.

A Madame le Professeur Thérèse N'Dri-Yoman, Coordinatrice Sud du programme PAC-CI

En septembre 1998, alors que vous étiez le Doyen de l'UFR de médecine d'Abidjan, vous m'avez convoqué dans votre bureau parce que je refusais de partir pour la France. Vous m'avez convaincu. Au fil des années, j'ai pu apprécier la sagesse de vos précieux conseils et vous en suis infiniment reconnaissant. Je vous dédie tout particulièrement ce travail de recherche.

A Madame le Docteur Valériane Leroy

J'ai pu compter sur vous depuis mon entrée à l'ISPED. Merci pour vos sages conseils et surtout pour votre très bonne humeur. J'espère pouvoir continuer à travailler avec vous.

A Monsieur le Docteur Didier Koumavi Ekouevi

Merci pour ton amitié, ton soutien indéfectible, tes précieux conseils, ta considération qui m'ont aidé à progresser au cours de ces années passées au sein de PAC-CI. Ton exemple a contribué à nourrir mes ambitions, et l'aboutissement de cette thèse en est une preuve. Que Dieu te bénisse et n'oublie jamais ta petite famille.

A Madame le Docteur Christine Danel, Directrice scientifique du programme PAC-CI

Merci pour ton soutien, tes conseils et tes précieuses prières. Que Dieu te bénisse ainsi que toute ta famille et la Xavière.

A Monsieur Bertin Kouadio, Directeur de PAC-CI

Ton soutien et ta disponibilité m'ont beaucoup aidé à mon arrivée au programme PAC-CI en janvier 2006. Que Dieu te bénisse.

A mes très chers ainés : Docteurs, Eugène Kouassi Messou, Albert Minga, Abo Yao

Mes sincères remerciements pour vos conseils, votre soutien et votre amitié. Que Dieu vous bénisse ainsi que toute votre famille.

Aux coordinatrices successives du programme MTCT-Plus (Docteurs Besigin Tonwe-Gold, Ida Viho et Clarisse Amani-Bosse)

Vous m'avez beaucoup soutenu et encouragé tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité et vos très précieux conseils. Mes très sincères remerciements.

A toute l'équipe du programme MTCT-Plus

Vous avez contribué à sauver la vie de milliers de femmes et d'enfants grâce à votre dévouement et votre sens de responsabilité. Sans vous, ce travail n'aurait pas vu le jour. Toute ma reconnaissance et toute mon affection.

A mes très chers collègues et amis Raoul Moh, Eric Ouattara et Anani Badjé

Votre amitié et votre soutien font de ces années de travail un parcours plus agréable qu'escompté. Que Dieu vous bénisse ainsi que vos familles respectives et qu'Il réalise vos projets les plus chers.

A tous mes collaborateurs d'Abidjan et de Bordeaux

A vous tous qui avez permis la réalisation concrète de ce travail. Merci de votre soutien et de votre collaboration pour cette recherche que nous menons ensemble. Que ce travail, s'il est apprécié, soit aussi le vôtre !

A l'équipe administrative du Programme PAC-CI,

Vous avez tous contribué à rendre mon travail aisé. Merci pour votre amitié et que Dieu vous bénisse ainsi que vos familles respectives.

A l'équipe du CeDReS,

Sincères remerciements.

A toutes les personnes vivant avec le VIH

Le chemin déjà parcouru est appréciable. Mais, le reste à parcourir est encore conséquent. Courage !

A mon père et à ma mère

Vous m'avez toujours soutenu avec générosité et amour. Toute mon affection et ma reconnaissance.

A mes frères Patrick, Alexandre et Eugène

Merci pour vos encouragements et votre soutien. Que Dieu vous bénisse et nous donne de vivre encore et encore de très bons moments ensemble.

A mon épouse

Merci pour ton soutien, tes conseils, ton aide, ta patience et tes prières. Merci surtout pour ces 10 années de bonheur, pour Noée, notre très belle fille et pour notre fils qui naîtra en Décembre 2009. Tout mon Amour.

Aux familles COFFIE, KOFFI, MORRISSON, N'DEDE, MANIE, TCHIAPKE, TOURE

Toute mon affection.

A mes amis d'Abidjan: Père Anselme, Père Francis, Fidèle, Alain Stéphane, Cécile,

Merci pour votre amitié, votre soutien et vos prières. Que Dieu vous bénisse.

A mes amis de Bordeaux et de Paris : Roger, Denis et Patricia, Mélanie, Valérie, Père Gabriel, Eugénie et Stéphane, Frédéric et Annick, Marlène, Hermance et Eric, Hapsatou, Marc-Arthur, Lucas
Tendre amitié.

A la Chorale Chœur Universitaire Voix d'Afrique à Bordeaux

Merci pour ces très belles années. Que Dieu vous bénisse.

A tous

Sincères remerciements.

***Remerciement spécial à
l'association Ensemble contre le Sida « Sidaction »***

J'ai bénéficié pour cette dernière année de thèse d'une bourse de recherche Sidaction

Merci à toute l'équipe



Table des matières

Résumé	13
Bibliographie personnelle	17
Introduction	20
1. Prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH en Afrique sub-saharienne	24
1.1. Aperçu de l'épidémiologie du VIH en Afrique sub-saharienne	24
1.2. Essais et cohortes thérapeutiques en Afrique sub-saharienne	26
1.2.1. Prophylaxie de post-exposition	33
1.2.2. Multithérapie antirétrovirale chez les femmes non éligibles pour la prévention de la transmission postnatale.....	37
1.3. Opérationnalisation de la PTME en Côte d'Ivoire	43
1.3.1. Prévalence du VIH chez les femmes enceintes en Côte d'Ivoire	43
1.3.2. Circonstances de la mise en place de la PTME	43
1.3.3. Mise en œuvre des activités de PTME	44
1.3.4. Recommandations en matière de PTME en Côte d'Ivoire	46
1.3.5. Evaluation de la PTME en Côte d'Ivoire	49
1.4. Synthèse sur la PTME jusqu'à l'ère des multithérapies antirétrovirales.....	54
2. Réponse maternelle aux multithérapies antirétrovirales après exposition à des régimes courts de PTME	56
2.1. Position du problème.....	56
2.2. Principaux résultats	57
2.3. Article Coffie PA et Coll, <i>Clin Infect. Dis</i> 2008	59
2.4. Article Ekouevi DK, Coffie PA et Coll, <i>manuscrit soumis</i>	71
2.5. Discussion et perspectives.....	87
3. Efficacité et tolérance de la multithérapie antirétrovirale chez les femmes enceintes	94
3.1. Position du problème.....	94
3.2. Efficacité de l'utilisation de la multithérapie dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH	95
3.2.1. Principaux résultats	95
3.2.2. Article Tonwe-Gold et al, <i>PLoS Med</i> 2007	97
3.2.3. Discussion et perspectives.....	110
3.3. Survenue d'effets indésirables graves avec les régimes antirétroviraux de première ligne	115
3.3.1. Principaux résultats	115
3.3.2. Article Coffie PA et coll, <i>manuscrit soumis</i>	117
3.3.3. Discussion et perspectives.....	143

3.4. Issues des grossesses des femmes enceintes sous régime de première ligne	146
3.4.1. Principaux résultats	146
3.4.2. Article Ekouevi DK, Coffie PA et coll, <i>AIDS 2008</i>	147
3.4.3. Discussion et perspectives	154
3.5. Issue des grossesses avec l'utilisation de l'efavirenz chez les femmes enceintes	158
3.5.1. Position du problème	158
3.5.2. Méthodes	160
3.5.3. Résultats préliminaires	161
3.5.4. Perspectives	161
4. Discussion générale et perspectives.....	163
4.1. Difficultés de mise en place opérationnelle des recommandations internationales	163
4.1.1. Difficultés de l'application des recommandations OMS.....	164
4.1.2. Couverture insuffisante des sites de PTME.....	168
4.1.3. Obstacles rencontrés dans la cascade de PTME.....	171
4.1.4. Interventions pour augmenter la couverture antirétrovirale	173
4.2. Perspectives	177
4.2.1. Approche universelle des multithérapies chez toutes les femmes enceintes infectées par le VIH : Essai ANRS 12200.....	177
4.2.2. Surveillance à long terme des effets des multithérapies : mise en place d'un registre des grossesses chez les femmes vivant avec le VIH.....	179
Conclusions	180
Références	183

Liste des abréviations

3TC	Lamivudine
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales
d4T	Stavudine
CDC	Center for Diseases Control
CPN	Consultations Pré-Natales
EDCTP	European Developing Countries Clinical Trials Partnership
EFV	Efavirenz
EGPAF	Elizabeth Glaser Pediatric Aids Foundation
ESTHER	Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau)
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
ICAP	International Center for AIDS Care and Treatment Programs
INRT	Inhibiteur Nucléosidique de la Reverse Transcriptase
INNRT	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Reverse Transcriptase
IP	Inhibiteurs de Protéase
ISPED	Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir boosté par le ritonavir
MARV	Multithérapie antirétrovirale
MST	Maladies Sexuellement Transmissibles
NFV	Nelfinavir
NIH	National Institutes of Health
NVP	Névirapine
NVPmd	Névirapine monodose
NFV	Nelfinavir
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PECP	Prise En charge des Patients
PEPFAR	President's Emergency Plan for AIDS Relief
PMA	Paquet Minimum d'Activités
PTME	Prévention de la Transmission du virus de l'immunodéficience humaine de la Mère à l'Enfant
PNLS	Programme National de Lutte contre le Sida
PVVIH	Personnes Vivant avec le VIH
RTV	Ritonavir
SA	Semaine d'Aménorrhée

SNC	Système Nerveux Central
TDF	Tenofovir
TME	Transmission du Virus de l'immunodéficience humaine de la Mère à l'Enfant
TUB	Tuberculose
UNFPA	United Nations Population Fund
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
USAID	United States Agency for International Development
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ZDV	Zidovudine

Liste des tableaux

Tableau 1.	Taux de transmission mère-enfant du VIH observés dans les études évaluant l'utilisation de la multithérapie antirétrovirale chez les femmes infectées allaitant leur enfant.	Page 41
Tableau 2.	Multithérapie antirétrovirale recommandée chez les femmes enceintes infectées par le VIH et éligibles au traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire (source : manuel de procédures techniques pour la PTME en Côte d'Ivoire).	Page 47
Tableau 3.	Prophylaxie antirétrovirale pour la PTME recommandée chez les femmes enceintes infectées par le VIH et non éligibles au traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire (source : manuel de procédures techniques pour la PTME en Côte d'Ivoire).	Page 48
Tableau 4.	Réponse virologique à six et 12 mois observés dans les études en fonction de l'exposition à la névirapine monodose.	Page 90
Tableau 5.	Issue défavorable des grossesses observée dans les études en fonction des différents traitements antirétroviraux reçus par les femmes infectées par le VIH.	Page 157
Tableau 6.	Différentes approches dans la prévention de la transmission mère-enfant du VIH chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral (source : directives OMS 2006).	Page 165
Tableau 7.	Prophylaxie antirétrovirale pour la PTME chez les femmes enceintes n'ayant reçu aucun traitement ou prophylaxie durant la grossesse (source : directives OMS 2006)	Page 166
Tableau 8.	Prophylaxie antirétrovirale pour les enfants nés de mères infectées par le VIH n'ayant reçu aucun traitement ou prophylaxie durant la grossesse (source : directives OMS 2006).	Page 167

Liste des figures

Figure 1.	Prévalence du VIH (%) chez les adultes en Afrique, 2007 (Source : rapport ONUSIDA 2008).	Page 25
Figure 2.	Taux de transmission postnatale de l'infection à VIH à six mois observés chez les enfants nés de mères infectées par le VIH dans les essais de prophylaxie de post-exposition.	Page 35
Figure 3.	Taux de transmission postnatale de l'infection à VIH et taux de TME et/ou du décès à six mois observés chez les enfants nés de mères infectées par le VIH dans les essais de prophylaxie de post-exposition.	Page 36
Figure 4.	Pourcentage des femmes enceintes recevant un test de dépistage pour le VIH dans les pays à ressources intermédiaires et limitées, 2004-2008 (source : rapport OMS 2009 sur l'accès aux antirétroviraux).	Page 170

Résumé

En 2004, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommandait dans les pays à ressources limitées, l'utilisation de la multithérapie antirétrovirale (MARV) chez les femmes enceintes éligibles au traitement antirétroviral pour leur propre santé. Le but visé était de réduire de manière plus significative encore le taux de transmission de la mère à l'enfant du VIH (TME) parmi les femmes à haut risque. Cependant, très peu de données étaient alors disponibles en Afrique sub-saharienne sur les bénéfices de la MARV en termes de réduction du TME, y compris pendant l'allaitement, et les risques de survenue d'effets indésirables graves (EIG) chez les femmes enceintes ainsi que sur d'éventuelles issues défavorables des grossesses (fausse couche, prématurité, mort-né et petit poids de naissance). De plus, en Afrique sub-saharienne, le régime de première ligne chez les femmes enceintes infectées par le VIH comprend presque toujours la lamivudine (3TC) et la névirapine (NVP), deux molécules antirétrovirales utilisées jusqu'à présent en régimes courts dans la PTME. La survenue de mutations de résistance à ces molécules après une telle utilisation pourrait donc compromettre le succès au traitement de première ligne dans le cadre d'une MARV.

Nous avons étudié ces différentes questions à Abidjan (Côte d'Ivoire) pour notre thèse avec les données du programme MTCT-Plus de prise en charge familiale avec comme porte d'entrée la femme enceinte infectée par le VIH, programme mis en place en juillet 2003. Cinq études ont ainsi été réalisées pour notre thèse. La première étude a porté sur la réponse virologique et/ou immunologique à 12 mois puis à 36 mois après l'initiation d'un régime antirétroviral de première ligne chez les femmes préalablement exposées à la névirapine monodose (NVPmd) et/ou au 3TC pour la PTME. Les délais médians entre l'exposition au 3TC ou à la NVP et l'initiation du traitement étaient respectivement de 22 mois et de 15 mois. Après 12 mois de MARV, 19,2% des femmes étaient en échec virologique et 11,1% des femmes étaient en échec immunologique. La survenue de mutations de résistance au 3TC après une exposition à ces ARV administrés dans le cadre d'un régime court de PTME était associée à une mauvaise réponse virologique à 12 mois de MARV, mais pas à une mauvaise immunologique à 12 et 36 mois. La survenue de résistance à la NVP après une exposition à la NVPmd n'était pas plus associée à une mauvaise réponse virologique à 12 mois qu'à une mauvaise réponse immunologique à 12 et 36 mois. La deuxième étude a porté sur l'estimation du taux de TME en fonction du type de recommandations de l'OMS qui était en vigueur. Le taux de TME à 12 mois était de 3,3% chez les femmes éligibles qui ont reçu une MARV (1,9% pour la transmission postnatale) et de 7,5% chez les femmes non éligibles ayant reçu un régime court d'antirétroviraux pour la PTME (3,5% pour la transmission postnatale). La troisième étude a porté sur l'estimation de l'incidence des effets indésirables graves (grade $\geq 3/4$), spécialement de l'hépatotoxicité et/ou du rash cutané, en fonction des CD4 et de l'initiation ou non d'une MARV contenant la NVP au cours de la grossesse. Durant un suivi médian de 25 mois, l'incidence des EIG était de 19,5 pour 100 femme-années. La probabilité de survenue d'hépatotoxicité et/ou de rash cutané à 24 mois n'était pas différente entre les femmes ayant

des CD4 > 250 cellules/mm³ et celles ayant des CD4 ≤ 250 cellules/mm³ (8,3% vs 9,9%, p = 0,75). De même, la probabilité de survenue d'hépatotoxicité et/ou de rash cutané à trois mois (durée médiane de grossesse) n'était pas différente entre les femmes initiant la MARV durant la grossesse et celles l'initiant en dehors de la grossesse (5,3% vs 7,5%, p = 0,35). La quatrième étude a porté sur l'issue des grossesses chez les femmes éligibles au traitement antirétroviral, les unes ayant reçu une MARV et les autres ayant reçu un régime court d'antirétroviraux pour la PTME parce que la MARV n'était pas encore recommandée. La fréquence de petit poids de naissance était plus élevée avec la MARV en comparaison d'un régime court de PTME (22,3% vs 12,4%, p=0,02). La cinquième étude a porté spécialement sur l'issue des grossesses après exposition à l'efavirenz (EFV). Sur les 96 grossesses exposées à l'EFV identifiées dans les quatre centres participant à cette étude, aucune malformation congénitale apparente n'a été notée chez les enfants à la naissance et la fréquence de fausses couches, de mort-nés, de prématurés et de petit poids de naissance était respectivement de 3,5%, de 6,9%, de 14,9% et de 9,6%.

Il découle de ces études qu'une MARV contenant la NVP pourrait être utilisée chez les femmes préalablement exposées à la NVPmd pour la PTME si le délai entre l'exposition et l'initiation de la MARV est au moins supérieur à six mois, même si le meilleur régime à envisager chez ces femmes reste un régime à base d'un inhibiteur de protéase. Le 3TC ne devrait plus être utilisé en régime court même en association avec la zidovudine (ZDV). La MARV chez les femmes enceintes éligibles au traitement antirétroviral semble avoir un bon rapport bénéfice-risque. Le devenir à long terme des enfants de petit poids de naissance mérite d'être étudié. Aussi, la transmission postnatale chez les femmes non éligibles recevant un régime court d'antirétroviraux reste relativement élevée. Dans le but de réduire ce taux de TME, notre équipe met actuellement en place en Côte d'Ivoire et en Zambie, un essai clinique randomisé de non-infériorité, l'essai ANRS 12200, dont l'objectif est de montrer que l'Atripla® (combinaison de Tenofovir, Emtricitabine et Efavirenz) est aussi bien tolérée chez les femmes et les enfants que la combinaison ZDV/3TC/Kaletra. Cet essai est une des réponses possibles aux problèmes identifiés au cours de notre travail de thèse et pourrait permettre d'utiliser de façon systématique l'Atripla®, indépendamment des CD4, chez les femmes enceintes infectées par le VIH désirant allaiter leurs enfants.

Mots clés : antirétroviraux, PTME, effet secondaire, Afrique sub-saharienne, VIH

Abstract

In 2004, the World Health Organization (WHO) began recommending Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) for pregnant women who were eligible for antiretroviral treatment in resource-limited settings. The aim of this recommendation was to significantly reduce the rate of mother-to-child transmission (MTCT), which remained high despite the use of short-course regimens for the prevention of MTCT (PMTCT). However, very little sub-Saharan Africa data were available on the benefits in reducing MTCT, including while breastfeeding, and the risks of occurrence of severe adverse events (SAEs) and adverse pregnancy outcomes associated with HAART. Moreover, the first regimen recommended for HIV-infected pregnant women in sub-Saharan Africa almost always included lamivudine (3TC) and nevirapine (NVP), two drugs used also for short-course PMTCT regimens. Thus, the relevant clinical question is whether the occurrence of viral resistance mutations, which could arise after using these drugs for PMTCT, might have an impact on the success of a future first-line regimen.

We conducted five studies on pregnancy and HAART use in Abidjan, Côte d'Ivoire, using data from the MTCT-Plus program, which was established in July 2003 as a multi-country family-centered program provides HIV care and treatment to pregnant and postpartum women and their families.

The first study evaluated the 12 and 36-month virologic and/or immunologic response of NVP and 3TC-based HAART in women previously exposed to these drugs for PMTCT. The median intervals between exposure to 3TC or NVP and HAART initiation were 22 months and 15 months, respectively. After 12 months of HAART, 19.2% of women experienced virologic failure and 11.1% experienced immunologic failure. Resistance to 3TC tested at week 4 after delivery was associated with virologic failure at 12 months; but not immunologic failure at 12 and 36-month. Resistance to NVP tested at week 4 after delivery was not associated with virologic failure at 12 months or immunologic failure at 12 and 36-months. The second study assessed the efficacy of the WHO-recommended two-tiered PMTCT strategy. The MTCT rate 12 months was 3.3% among eligible women who received HAART (postnatal transmission, 1.9%) and 7.5% among non-eligible women who received short-course regimen for PMTCT (postnatal transmission, 3.5%). The third study estimated the incidence of SAEs (grade $\geq 3/4$), especially hepatotoxicity and/or skin rash, according to CD4 and initiation of NVP-based HAART during pregnancy. The incidence of SAEs was 19.5 per 100 woman-years after a median follow-up of 25 months. The probability of hepatotoxicity or rash 24 months after HAART initiation was similar in women with CD4 cell counts >250 cells/mm³ and ≤ 250 cells/mm³ (8.3% vs. 9.9%; log-rank test: $p=0.75$). Similarly, the probability of hepatotoxicity or rash 3 months after HAART initiation (median duration of pregnancy) was similar in women who initiated HAART during pregnancy and those who did not (5.3% vs. 7.5%; log-rank test, $p=0.35$). The fourth study evaluated pregnancy outcomes in women with advanced HIV disease who were treated with HAART or not because HAART was not yet recommended and available. The proportion of babies with low birth

weight (LBW) was significantly higher in mother who received HAART than in mothers who only received short-course regimens (22.3% vs. 12.4%; $p=0.02$). The fifth study investigated the impact of efavirenz (EFV) use on pregnancy outcomes. Of the 96 babies born from mothers who received EFV, none had congenital malformations and the frequencies of miscarriages, stillbirths, premature births, and LBW were 3.5%, 6.9%, 14.9% and 9.6%, respectively.

Our studies suggest that women who have a history of sd-NVP should only initiate NVP-based HAART if the time since exposure to sd-NVP is at least six months. Still, the best regimen for these women remains a protease inhibitor-based HAART. Short-course 3TC should no longer be used for PMTCT, even in combination with zidovudine (ZDV). These studies also show that the benefits of using HAART during pregnancy outweigh the risks of SAEs and adverse pregnancy outcomes. The long-term effects of low birth weight require further study. Also, postnatal transmission in women not eligible for HAART and receiving a short-course regimen remains relatively high. In an effort to reduce postnatal transmission and to propose solutions to some of the outstanding problems identified by our work, our team will soon begin enrolling patients in a non-inferiority trial (ANRS 12200) in Côte d'Ivoire and Zambia. The objective is to show that women and infants tolerate Atripla® (the combination of Tenofovir, Emtricitabine and Efavirenz) as well as they tolerate ZDV/3TC/Kaletra. This trial could lead to the systematic use of Atripla® among all breastfeeding HIV-infected women, regardless of CD4 count.

Key-words: antiretroviral, PMTCT, adverse effect, sub-Saharan Africa, HIV

Bibliographie personnelle

Publications

TEMAA ANRS 12109 Study group, Arrivé E, Chaix ML, Nerrienet E, Blanche S, Rouzioux C, **Coffie PA**, Krus Leang S, McIntyre J, Avit D, Srey VH, Gray G, N'Dri-Yoman T, Diallo A, Ekouévi DK, Dabis F. Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *AIDS* 2009; 27(7):825-33.

Hirt D, Urien S, Rey E, Arrivé E, Ekouévi DK, **Coffie PA**, Leang SK, Lalsab S, Avit D, Nerrienet E, McIntyre J, Blanche S, Dabis F, Tréluyer JM. Population pharmacokinetics of emtricitabine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(3):1067-73.

Ekouévi DK, **Coffie PA**, Becquet R, Tonwe-Gold B, Horo A, Thiebaut R, Leroy V, Blanche S, Dabis F, Abrams EJ. Antiretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2008; 22(14):1815-20.

Coffie PA, Ekouévi DK, Chaix ML, Tonwe-Gold B, Clarisse AB, Becquet R, Viho I, N'dri-Yoman T, Leroy V, Abrams EJ, Rouzioux C, Dabis F. Maternal 12-month response to antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1, Ivory Coast, 2003-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46(4):611-21.

Castéra L, Loko MA, Le Bail B, **Coffie PA**, De Ledinghen V, Trimoulet P, Winnock M, Dabis F, Neau D; Groupe D'épidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France: comparison with HCV mono-infected patients matched for body mass index and HCV genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(11-12):1489-98.

Tonwe-Gold B, Ekouévi DK, Viho I, Amani-Bosse C, Toure S, **Coffie PA**, Rouet F, Becquet R, Leroy V, El-Sadr WM, Abrams EJ, Dabis F. Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. *PLoS Med* 2007; 4(8):e257.

Participations à des congrès ou à des conférences

Ekouevi DK, Coffie PA, Chaix ML, Tonwe-Gold B, Amani-Bosse C, Leroy V, et al. Maternal 36-Month immunological response to highly active antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (PMTCT) with antiretrovirals therapy, Côte d'Ivoire. 15th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA), Dakar, Senegal, 3-7 December 2008 [abstract 1842].

Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, Blanche S, Rouzioux C, McIntyre J, Coffie PA, et al. The TEMAA ANRS 12109 Phase II Trial, Step 1: Tolerance and Viral Resistance after Single-dose Nevirapine and Short-course of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV-1. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 45b].

Hirt D, Urien S, Rey E, Ekouevi DK, Blanche S, Gray G, Coffie PA, et al. Population Pharmacokinetics of Tenofovir in HIV-1-infected Pregnant Women and Their Neonates: TEMAA ANRS 12109. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 47LB].

Coffie PA, Ekouevi DK, Chaix ML, Tonwe-Gold B, Toure S, Viho I, et al. Short-course Zidovudine and Lamivudine or single-dose Nevirapine-containing PMTCT Compromises 12-Month Response to HAART in African Women, Abidjan, Côte d'Ivoire (2003-2006). 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA, 25-28 February 2007 [Abstract 93LB].

Coffie PA, Becquet R, Tonwe-Gold B¹, Horo A, Touré P, Blanche S, et al. Low birth weight is associated with maternal nevirapine based antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire: the Ditrane Plus project and MTCT-Plus initiative (2001-2007). 4th Dominique Dormont International Conference. Paris, France, 29-30 November 2007.

Bedikou G, Viho I, Tonwe-Gold B, Coffie PA, Amani-Bosse C, Allou G, et al. Six-month immunological response with HAART containing nevirapine in HIV-infected women post-exposure to single dose of nevirapine for PMTCT. The MTCT-Plus initiative in Abidjan, Cote d'Ivoire (2003-2005). 3rd International AIDS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005 [Abstract MoOa0203].

Coffie PA, Tonwe-Gold B, Touré S, Viho I, Amani-Bosse C, Bédikou G, et al. Incidence et facteurs de risque des effets secondaires graves sous traitement antirétroviral de première ligne chez des femmes suivies dans le programme MTCT à Abidjan, Côte d'Ivoire, 2003-2006. 4ème Conférence Francophone VIH/SIDA, Paris, France, 29-31 mars 2007 [Poster 264].

Coulibaly N, **Coffie PA**, Viho I, Tonwe-Gold B, Becquet R, Toure T, et al. Difficulté de la prise en charge familiale de l'infection par le VIH au sein du programme MTCT-Plus à Abidjan, Côte d'Ivoire. Congrès francophone d'Epidémiologie en milieu tropical, Ouidah, Bénin, 23-25 janvier 2007 [Poster 4].

Introduction

A la fin de l'année 2007, près de 33 millions de personnes adultes vivaient avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde. Ce nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a régulièrement augmenté d'année en année. Pour la seule année 2007, environ 2,7 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH (1).

L'Afrique sub-saharienne reste la région la plus touchée du monde par cette pandémie. Sur les 2,7 millions de personnes nouvellement infectées par le VIH en 2007 dans le monde, près de deux millions de personnes résidaient dans cette région, portant à 22 millions le nombre de PVVIH alors que l'Afrique sub-saharienne ne représente que 10% de la population mondiale. On trouve également dans cette région trois-quarts (75%) des 2 millions de décès dus au sida en 2007 (1).

Les femmes représentent plus de la moitié des PVVIH dans le monde et environ 60% des PVVIH en Afrique sub-saharienne. La femme lorsqu'elle est enceinte peut ainsi transmettre le VIH à son nouveau-né pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement (2, 3). En l'absence de toute intervention limitant la transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME), le risque de contamination varie de 14% à 32% en Europe et en Amérique du Nord, et de 25% à 48% dans les pays à ressources limitées (4). L'allaitement maternel, extrêmement répandu en Afrique et déconseillé dans les pays développés pour les mères séropositives depuis quasiment le début des années 80, apparaît comme l'un des facteurs expliquant cette différence de risque de transmission.

En Europe, grâce à des stratégies associant une combinaison de deux ou trois molécules antirétrovirales chez la mère et le nouveau-né, la césarienne prophylactique et l'alimentation artificielle, les taux de TME inférieurs à 2% sont observés depuis près de dix ans (5-7). En Afrique sub-saharienne où la césarienne programmée est rarement envisageable et où l'alimentation de remplacement en tant que stratégie de santé publique n'est pas faisable et acceptable, la prévention de la TME (PTME) est essentiellement basée sur l'administration des antirétroviraux selon des modalités spécifiques. De remarquables progrès ont ainsi été faits au cours de ces dernières années vers l'expansion des programmes de PTME, lesquels programmes appliquent les résultats de différents essais cliniques randomisés et des études de cohortes thérapeutiques ayant démontré l'efficacité de régimes simples et courts d'antirétroviraux. Trois molécules ont ainsi été utilisées de manière récurrente, seules ou en association et ont permis d'obtenir des taux de TME dans les quatre premières semaines de vie variant entre 5% et 12% (8-13). Il s'agit de deux inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT), la zidovudine (ZDV) et la lamivudine (3TC), et d'un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT), la névirapine (NVP). Ces régimes courts d'antirétroviraux bien que réduisant d'un à deux tiers la TME par rapport au risque de base (risque

naturel), n'ont que très peu d'effet sur la transmission postnatale qui représente environ 5 à 20% de la TME d'après des estimations déjà relativement anciennes (2). Une étude a estimé à 8,9% enfant-années l'incidence de la transmission postnatale via le lait maternel (14). De plus, avec l'utilisation de ces régimes courts, des mutations de résistance à la NVP et au 3TC ont été fréquemment observées chez les mères et les enfants et leurs implications cliniques étaient au départ très mal connues (15-20).

Malgré ces nombreux efforts et ces succès scientifiques indéniables, le nombre d'enfants vivants avec le VIH dans le monde n'a cessé d'augmenter d'année en année passant de 1,6 millions en 2001 à 2 millions en 2007. Pour la seule année 2007, on comptait 370 000 nouvelles infections dans le monde (1). Près de 90% de ces enfants infectés par le VIH vivent en Afrique sub-saharienne et plus de 90% de ces infections chez les enfants de moins de 15 ans sont dues à la transmission mère-enfant du VIH (TME) (1). Ainsi, la PTME demeure un enjeu central de la lutte contre la pandémie en Afrique sub-saharienne.

Dans les pays à ressources limitées, dans le but de réduire de façon encore plus significative le taux de TME en obtenant des taux tout à fait comparables à ceux des pays développés, tout en prévenant la survenue de mutations de résistance virale, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé à partir de 2004, l'utilisation de la multithérapie antirétrovirale (MARV) chez les femmes enceintes éligibles au traitement antirétroviral aussi bien pour leur propre santé que pour la PTME. Quant aux femmes enceintes non éligibles au traitement antirétroviral pour leur propre santé, elles continuent à se voir prescrire des régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME pendant la fin de la grossesse et l'accouchement. Pour contenir le risque de transmission du VIH durant l'allaitement tout en n'augmentant pas le risque d'exposition à d'autres causes de morbi-mortalité, l'OMS recommande de donner une alimentation de remplacement uniquement quand cela est acceptable, faisable, accessible et sûr. Sinon, un allaitement exclusif est recommandé durant les premiers de vie suivi d'un sevrage le plus précoce possible (3, 21).

Ces recommandations internationales de 2006 pour la PTME se composent donc d'une double stratégie médicamenteuse (utilisation de la MARV incluant le 3TC et la NVP chez les femmes éligibles au traitement antirétroviral et de régimes courts d'antirétroviraux chez celles non éligibles au traitement antirétroviral) associée à un allaitement exclusif. Elles soulèvent depuis leur formulation un certain nombre de questions :

- Les profils de résistance virale qui sont induits après les régimes courts ont-ils des conséquences cliniques ?
- Permettent-elles d'obtenir en pratique des taux de transmission périnatale similaires à ceux des pays développés?
- Permettent-elles de prévenir suffisamment la TME postnatale via le lait maternel ?

- Quelles sont les conséquences de la MARV chez les femmes enceintes (toxicité voire mortalité maternelle) et chez les nouveau-nés (prématurité, malformations congénitales, mortalité néonatale, petits poids de naissance) dans un contexte où elles sont plus difficiles à prescrire et à surveiller qu'aux Etats-Unis et en Europe.

Au cours de notre travail de thèse, nous avons essayé de répondre à ces différentes questions. Ceci a été possible par notre intégration en janvier 2006 au programme PAC-CI, centre de recherche créé en 1994 à Abidjan entre la Côte d'Ivoire et la France et avec le soutien pérenne de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) et d'autres organismes finançant la recherche tels que l'association Sidaction. L'implication importante des chercheurs de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université Victor Segalen à Bordeaux m'a permis de franchir les différentes étapes de ma formation à la recherche jusqu'à la défense de cette thèse.

Notre travail sera divisé en quatre grandes parties. Dans le premier chapitre, nous feront une synthèse des différents essais cliniques et études sur la PTME qui se sont déroulées en Afrique sub-saharienne afin de situer notre propre recherche. La deuxième chapitre sera consacré à l'étude des conséquences de la survenue des mutations de résistance virale acquise avec des régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME sur la réponse immunologique et virologique à court, moyen et long terme des femmes ayant initié ultérieurement une MARV pour leur propre santé. Dans le troisième chapitre, nous essayerons d'aborder la question des bénéfices et risques de l'utilisation de la MARV chez la femme enceinte. Il s'agira d'étudier d'une part le bénéfice de la MARV dans la transmission périnatale et postnatale du VIH de la mère à l'enfant et d'autre part les conséquences de cette utilisation de la MARV chez la mère (toxicité et mortalité maternelle) et chez l'enfant (prématurité, mort-né, petits poids de naissance, mortinatalité et mortalité néonatale précoce). Le quatrième et dernier chapitre sera consacré à la discussion générale et aux perspectives de recherche. Dans ce chapitre, nous aborderons les différents obstacles rencontrés qui limitent une bonne couverture antirétrovirale en Afrique sub-saharienne et avons essayé de proposer quelques interventions qui permettraient d'améliorer cette couverture. Nous terminerons en essayant de tirer une conclusion des différents travaux présentés et de proposer quelques perspectives de recherche.

Chapitre I
Prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH en
Afrique sub-saharienne

1. Prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH en Afrique sub-saharienne

1.1. Aperçu de l'épidémiologie du VIH en Afrique sub-saharienne

Formée de 48 pays et peuplée d'environ 1 128 millions d'habitants (début XXI^e siècle), l'Afrique sub-saharienne est la partie du continent la plus démunie, notamment en matière économique, et la plus mouvementée politiquement. Le nombre des mal nourris (206 millions de personnes) a ainsi augmenté de 37 millions sur les dix dernières années (1). Elle est généralement subdivisée en quatre sous-régions connues sous les noms :

- d'Afrique de l'Ouest,
- d'Afrique de l'Est,
- d'Afrique Centrale,
- d'Afrique Australe.

A la fin de l'année 2007, l'Afrique sub-saharienne abritait 22 millions de personnes vivant avec le VIH dont 20,3 millions d'adultes de 15 à 49 ans. Dans cette région, l'évolution de la pandémie suit la tendance mondiale avec une légère augmentation d'année en année du nombre d'adultes vivant avec le VIH, mais une baisse du nombre de nouvelles infections et donc de la prévalence en partie expliquée par la persistance d'une forte mortalité peu influencée par l'introduction récente des traitements antirétroviraux. En 2007, la prévalence moyenne dans la population adulte dans cette région était estimée à 5% contre 5,7% en 2001 (1).

La pandémie en Afrique sub-saharienne est cependant d'un niveau variable d'un pays à l'autre. La prévalence du VIH chez les adultes était inférieure à 2% dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique Centrale, ainsi que dans la corne de l'Afrique, mais était comprise entre 5% et 15% dans sept pays, d'Afrique Centrale et en Afrique de l'Est (Cameroun, Gabon, Malawi, Mozambique, Ouganda, République centrafricaine et Tanzanie). Enfin elle était supérieure à 15% dans sept pays d'Afrique Australe (Afrique du Sud, Botswana, Lesotho, Namibie, Swaziland, Zambie et Zimbabwe) (1).

La figure ci-dessous présente la prévalence du VIH chez les adultes en Afrique sub-saharienne.

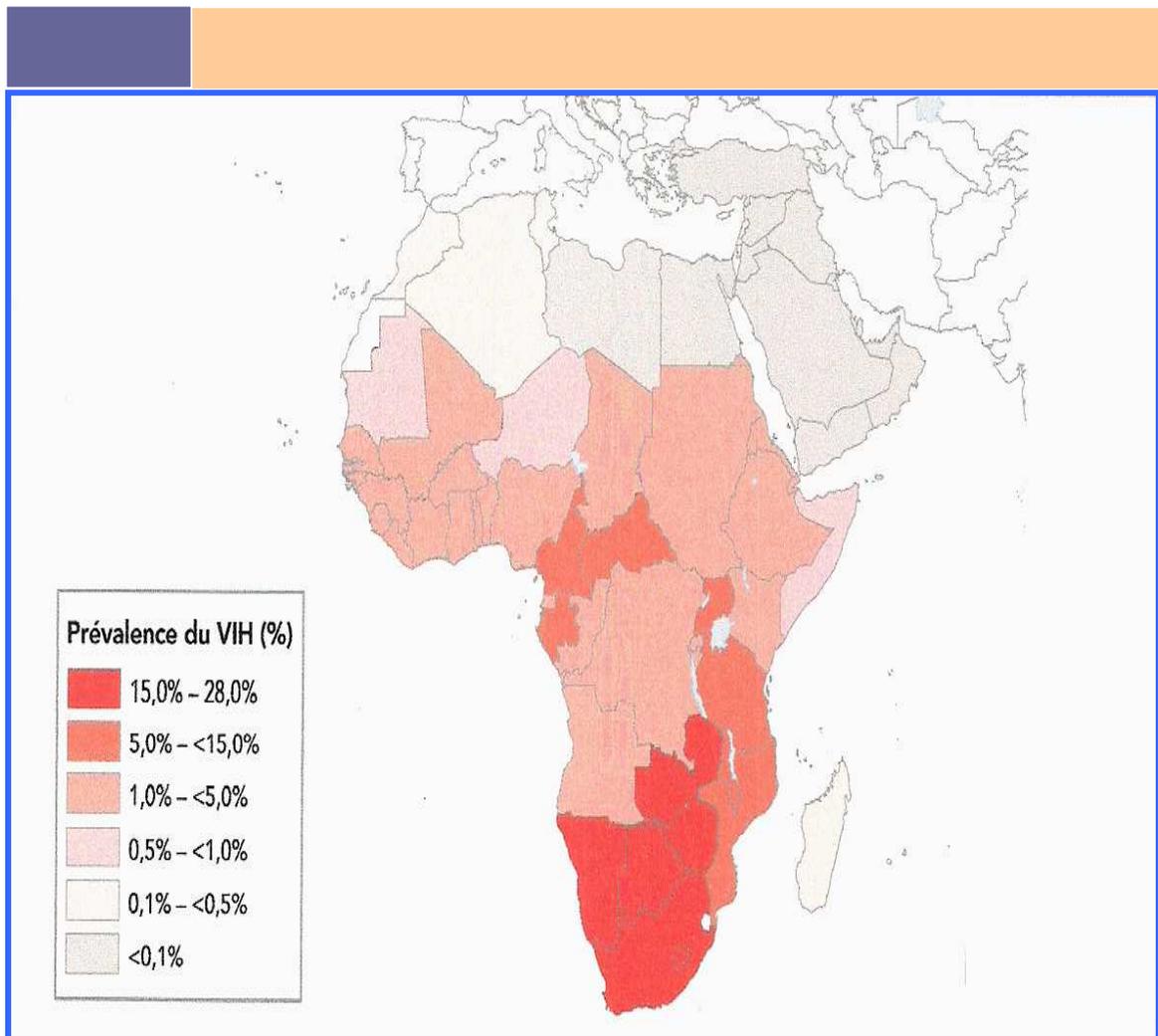


Figure 1. Prévalence du VIH (%) chez les adultes en Afrique, 2007 (Source : Rapport ONUSIDA 2008).

Chez les femmes enceintes, la prévalence mesurée au cours des consultations prénatales a globalement diminué en Afrique sub-saharienne. En Afrique australe, les baisses de la prévalence du VIH sont particulièrement frappantes au Zimbabwe, passant de 26% en 2002 à 18% en 2006. En Afrique de l’Ouest, la prévalence est stable au Mali, au Sénégal et au Ghana. Par contre elle est en régression au Burkina Faso et en Côte d’Ivoire. Dans ce dernier pays, la prévalence du VIH parmi les femmes enceintes des zones urbaines a chuté de 10% en 2001 à 6,9% en 2005. Au Nigéria, le pays le plus peuplée de la région, cette prévalence semble être stabilisée à 3,1% parmi les femmes qui fréquentent les consultations prénatales. En Afrique de l’Est, la prévalence a également considérablement diminué, notamment au Kenya et en Ethiopie (1).

1.2. Essais et cohortes thérapeutiques en Afrique sub-saharienne

En Afrique sub-saharienne, de nombreux essais et études de cohortes thérapeutiques ont été conduits depuis 15 ans. Ces essais ont fait suite aux essais ACTG 076 et ANRS 024 réalisés aux USA et en France qui avait montré que la ZDV administrée à la mère à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'à l'accouchement et au nouveau-né pendant les six premières semaines de vie réduisait de 68% la TME à 18 mois, en comparaison à un placebo chez des enfants qui avaient reçu une alimentation de remplacement (22). Ces études africaines peuvent être regroupées en trois périodes.

1^{ère} période : la période placebo

Les premiers essais thérapeutiques contre placebo ont vu le jour en Afrique sub-saharienne à partir de 1995 et 1996. Il s'agissait des essais ANRS 049 Ditrane (Côte d'Ivoire et Burkina-Faso), CDC-Retroci (Côte d'Ivoire), HIVNET 012 (Ouganda) et Petra (Afrique du Sud, Tanzanie et Ouganda). En février 1998, après un communiqué de presse sur les résultats de l'essai réalisé en Thaïlande et montrant une réduction de 50% de la TME avec la ZDV comparée à un placebo (12), le bras placebo a été arrêté dans tous ces essais Africains. Finalement, dans l'essai HIVNET 012 le bras témoin était la ZDV administrée durant le travail sous la forme d'un régime ultra-court.

Dans l'essai CDC-Retroci, l'efficacité de la ZDV a été évaluée par rapport à un placebo. Les femmes avaient reçu soit une monothérapie de ZDV à partir de la 36^{ème} SA jusqu'à l'accouchement, soit un placebo. Les enfants n'avaient reçu aucune intervention et tous les enfants avaient reçu un allaitement prolongé. Trois mois après la naissance, le taux de TME était de 16,5% dans le groupe ZDV versus 26,1% dans le groupe placebo. Soit une réduction de la TME de 37% avec la monothérapie de ZDV par rapport au placebo (13).

Dans l'essai ANRS 049 Ditrane, l'efficacité de la ZDV a été également évaluée par rapport à un placebo. Les femmes ont reçu soit une monothérapie de ZDV à partir de la 36^{ème} SA jusqu'à sept jours après l'accouchement, soit un placebo. Les enfants n'avaient reçu aucune intervention et tous les enfants avaient reçu un allaitement prolongé. A six mois, le taux de TME était de 18,0% dans le groupe ZDV versus 27,5% dans le groupe placebo. Soit une réduction de la TME de 38% avec la monothérapie de ZDV par rapport au placebo. A 15 mois, la réduction de la TME était de 30% avec la monothérapie de ZDV par rapport au placebo (21,5% vs 30,6%) (9).

Une analyse poolée des données des deux essais ANRS 049 et CDC a montré une réduction de 26% de la TME à 24 mois avec la monothérapie de ZDV par rapport au placebo (22,5% vs 30,2%) (23).

Dans l'essai HIVNET 012, les femmes n'avaient reçu aucune intervention durant la grossesse. Elles ont été randomisées initialement en trois bras au début du travail : soit la névirapine en monodose (NVPmd), soit la ZDV, soit un placebo. Les enfants recevaient le même régime que leur mère à savoir la NVPmd dans les 72 heures après la naissance ou la ZDV durant les sept premiers jours de naissance ou le placebo. Finalement le groupe placebo a été arrêté en février 1998 et l'efficacité de la NVPmd a été évaluée par rapport à la ZDV en régime ultra-court. On notait une réduction de la TME de 42% (11,8% vs 20,0%) à la 6^{ème} semaine de vie dans le groupe NVPmd par rapport au groupe ZDV. Au 18^{ème} mois cette efficacité était de 41% (15,7% de transmission dans le groupe NVP vs 25,8% dans le groupe ZDV). Tous les enfants étaient allaités avec une durée médiane de 9 mois (10, 24).

Dans l'essai Petra, c'est la combinaison ZDV+ 3TC (Combivir®) qui a été évaluée. On distinguait en dehors du bras placebo trois autres bras. Dans le bras 1 (bras long), les femmes avaient reçu le Combivir® à partir de la 36^{ème} SA jusqu'à sept jours après l'accouchement et les enfants avaient reçu sept jours de Combivir®. Dans le bras 2 (bras court), les femmes avaient reçu le Combivir® durant le travail jusqu'à sept jours après l'accouchement et les enfants avaient reçu sept jours de Combivir®. Dans le bras 3 (ultracourt), les femmes avaient reçu du Combivir® uniquement durant le travail et les enfants n'avaient reçu aucun traitement. La TME du VIH à la 6^{ème} semaine était de 5,7% avec le bras long, de 8,9% avec le bras court, de 14,2% avec le bras ultracourt, et 15,3% pour le groupe placebo. Soit une réduction respective de 63%, 42% et 0% de la TME à la 6^{ème} semaine par rapport au placebo. A 18 mois, la réduction était de 34% avec le bras long (14,9%), de 18% avec le bras court (18,1%) et de 0% avec le bras ultracourt (20,0%) par rapport au placebo (22,2%) (11).

Cette 1^{ère} période de recherche a permis de faire de gros progrès dans la PTME pour les pays à ressources limitées. En effet, on obtenait une réduction d'un à deux tiers de la TME du VIH en fonction des régimes reçus par les mères et les nouveau-nés en comparaison d'un placebo. Ces résultats ont été rapidement traduits en directives internationales même s'il a fallu attendre l'an 2000 pour que les tous premiers programmes de PTME soient lancés sur le terrain, notamment sous l'égide de la fondation américaine « Elizabeth Glaser Pediatric Aids Foundation » (EGPAF). Cependant, la question de la transmission postnatale via l'allaitement n'était absolument pas abordée et pouvait hypothéquer tout ou partie du bénéfice obtenu avec les régimes d'antirétroviraux utilisés en peripartum et dans le post-partum immédiat. Tous les enfants participant à ces différents essais avaient en effet reçu un allaitement prolongé et l'on ne parlait pas encore à cette époque réduction possible de ce risque.

2^{ème} période : l'après placebo et les alternatives à l'allaitement prolongé

Cette deuxième période a succédé à la période placebo et était caractérisée par :

- la mise en place de programmes opérationnels utilisant des régimes antirétroviraux ayant démontré précédemment leur efficacité dans la PTME ;
- la comparaison en termes d'efficacité et de tolérance de différents régimes thérapeutiques testés individuellement lors de la période placebo ;
- l'évaluation d'alternatives à l'allaitement maternel prolongé.

Au Burkina-Faso et en Côte d'Ivoire, suite aux essais CDC-Retroci et ANRS 049a ayant montré l'efficacité de la ZDV par rapport au placebo, la ZDV a commencé à être utilisée dans des centres anténataux ou des maternités où étaient progressivement développées des activités de PTME. Ainsi 209 femmes ont reçu un régime court de ZDV et le taux de transmission à 18 mois était de 19,6% montrant ainsi que la ZDV pouvait être utilisée dans les programmes opérationnels (25).

Toujours en Côte d'Ivoire, des sites de PTME ont été implantés dans quatre maternités. Pendant les six premiers mois, sur les 4309 femmes enceintes qui sont venues pour leur première consultation prénatale (CPN), 3756 ont bénéficié d'un conseil prétest et 3452 (80,1%) ont accepté de se faire dépister pour le VIH. La prévalence du VIH était de 12,9% de façon générale et de 5% parmi les filles âgées de moins de 18 ans. Au total, 124 femmes infectées par le VIH ont été informées de leur statut sérologique et 100 femmes ont reçu une prophylaxie par la zidovudine (67).

En Afrique du sud, l'essai SAINT a évalué l'efficacité de la NVPmd par rapport au Combivir®. Les femmes ont été ainsi randomisées en deux bras.

- un bras où elles ont reçu la NVPmd durant le travail avec une dose additionnelle 24 à 48 heures après l'accouchement. Les enfants ont reçu la NVPmd dans les deux jours de vie ;
- un bras où elles ont reçu du Combivir® durant le travail. Les enfants ont également reçu une semaine de Combivir®.

Aucune différence de la TME à huit semaines de vie n'a été notée entre ces deux stratégies avec des taux de transmission respectivement de 12,3% et 9,3% respectivement ($p = 0,11$). Dans cette étude, 55% des enfants des deux groupes confondus ont reçu une alimentation de remplacement (26).

En Côte d'Ivoire, les projets DITRAME PLUS (ANRS 1201.0 et ANRS 1201.1) ont fait suite à l'essai ANRS 049 Ditrane et ont été conduits sur la période 2000-2005. Il s'agissait de cohortes thérapeutiques de femmes infectées par le VIH proposant d'évaluer deux paquets d'interventions visant à diminuer, plus encore que des interventions telles que la monothérapie de ZDV, le risque de

TME du VIH et à réduire la mortalité et la morbidité infantiles par une prophylaxie médicamenteuse par le cotrimoxazole.

Dans l'étude ANRS 1201.0, les mères ont reçu de la ZDV à partir de la 36^{ème} SA jusqu'à l'accouchement plus la NVPmd au moment du travail et les enfants ont reçu de la NVPmd dans les 72 premières heures de vie et sept jours de ZDV. Une intervention nutritionnelle (alimentation de remplacement offerte dès la naissance ou allaitement maternel exclusif suivi d'un arrêt précoce de l'allaitement au sein à partir de trois mois révolus) était systématiquement proposée aux femmes pour l'ensemble des enfants exposés au VIH. Le taux de TME à la 6^{ème} semaine de vie était estimé à 6,5%. Environ 46% des enfants avaient reçu une alimentation de remplacement depuis la naissance (8).

Dans l'étude ANRS 1201.1, les mères ont reçu du Combivir® à partir de la 32^{ème} SA jusqu'au 3^{ème} jour après l'accouchement plus la NVPmd au moment du travail. Les enfants ont reçu la NVPmd dans les 72 premières heures de vie plus sept jours de ZDV. L'intervention nutritionnelle était également systématiquement proposée aux femmes pour l'ensemble des enfants exposés au VIH. Le taux de TME à la 6^{ème} semaine de vie était estimé à 4,7%. Environ 34% des enfants avaient reçu une alimentation de remplacement (8).

Au Malawi, un essai a été conduit évaluant l'efficacité de l'administration chez les enfants de la NVPmd par rapport à l'association ZDV+NVPmd. Les enfants ont été randomisés à recevoir ou pas en plus de la NVPmd au 2^{ème} jour de vie, sept jours de ZDV. Les femmes arrivant très tôt en début de travail ont reçu la NVPmd. Quand les femmes n'avaient pas reçu la NVPmd, le taux de TME entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine de vie était estimé à 20,9% dans le bras NVPmd seule et à 15,3% dans le bras ZDV+NVPmd. Parmi les enfants non infectés à la naissance, le taux de TME entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine de vie était estimé à 12,1% dans le bras NVPmd seule et à 7,7% dans le bras ZDV+NVPmd. Soit une efficacité de 36% avec l'association ZDV+NVPmd par rapport à la NVPmd seule. Lorsque les mères avaient reçu la NVPmd en début de travail, le taux de TME entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine de vie était de 14,1% dans le bras NVPmd seule et de 16,3% dans le bras ZDV+NVPmd. Parmi les enfants non infectés à la naissance, la TME entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine de vie était respectivement de 6,5% et 6,9%. Tous les enfants de cette étude étaient allaités (27, 28).

Dans un essai réalisé en Afrique du Sud, les mères n'avaient reçu aucune prophylaxie avant l'accouchement. Les enfants ont été randomisés pour recevoir, soit la NVPmd dans les 24 heures après la naissance, soit à la ZDV pendant six semaines. Le taux de transmission à 12 semaines était de 14,3% dans le bras NVPmd seule et de 18,1% dans le bras ZDV seule. Parmi les enfants non infectés à la naissance, le taux de TME était respectivement de 7,9% et de 13,1%. Dans cette étude, 82% des enfants avaient reçu une alimentation de remplacement dans le bras NVPmd contre 86% dans le bras ZDV (29).

Au Botswana, l'essai MASHI a été réalisé en plan factoriel 2x2 avec deux randomisations. Une première randomisation au moment du travail portant sur l'administration de la NVPmd et une deuxième randomisation portant sur le mode d'alimentation des enfants (allaitement versus alimentation de remplacement). Tous les enfants ont reçu à la naissance de la ZDV pendant un mois et la NVPmd. Les enfants allaités ont reçu en plus une prophylaxie d'exposition avec la ZDV pendant six mois. Les résultats de la 1^{ère} randomisation dont le recrutement a été arrêté prématurément après les résultats de l'essai PHPT-2 en Thaïlande (30), n'ont pas montré de différence significative entre les deux bras avec une TME estimée à 4,3% dans le bras NVP et 3,7% dans le bras placebo (31). Les résultats de la deuxième randomisation ont montré que le taux de TME à sept mois était de 5,6% chez les enfants ayant reçu une alimentation de remplacement versus 9,0% chez les enfants allaités ($p = 0,04$). Cependant, le taux de mortalité était plus élevé chez les enfants ayant reçu une alimentation de remplacement par rapport aux enfants qui avaient allaités (9,3% vs 4,9% ; $p = 0,003$) (32).

Une cohorte observationnelle en Afrique du sud réalisée dans neuf centres anténataux (sept ruraux, un semi-urbain et un urbain) a montré que le risque de transmission du VIH était plus élevé chez les enfants ayant reçu une alimentation mixte par rapport aux enfants ayant été allaités exclusivement (Hazard Ratio [HR] : 1,82 (intervalle de confiance [IC] à 95% :0,98-3,36) ; $p = 0,057$). Le taux de mortalité à trois mois dans cette étude était de 6,1% chez les enfants ayant allaité exclusivement versus 15,1% chez ceux qui avaient reçu une alimentation de remplacement, soit un risque de décès multiplié par 2,06 (IC à 95% 1.00-4,27) avec l'alimentation de remplacement. La durée médiane de l'allaitement exclusif était de 159 jours (33).

D'autres études estimant les taux de transmission, de mortalité et d'acceptabilité de l'intervention en fonction du mode d'alimentation de l'enfant ont été réalisées en Afrique sub-saharienne (33-38). Ces différentes études ont globalement montré que :

- le risque de transmission du VIH était plus élevé chez les enfants ayant reçu une alimentation mixte par rapport aux enfants allaités exclusivement (33, 35, 36) ;
- le risque de décès était plus élevé chez les enfants ayant reçu une alimentation de remplacement par rapport aux enfants allaités exclusivement (32, 33);
- Le risque d'infection au VIH ou de décès était plus élevé avec allaitement suivi d'un sevrage précoce à quatre mois par rapport à un allaitement prolongé (37);
- la pratique d'une alimentation exclusive est difficilement faisable et l'alimentation de remplacement n'est que rarement acceptable en Afrique sub-saharienne (34, 35, 38).

Il faut noter que dans la plupart de ces études, avec l'appui des différentes agences de recherche, le lait de remplacement était fourni gratuitement aux femmes qui optaient pour l'alimentation de

remplacement. Ces femmes étaient particulièrement bien suivies et formées par des conseillères à la préparation de biberons dans les centres anténataux et parfois même fois à leur domicile.

Il découle pour synthétiser ces différentes études de la deuxième période que les taux de TME entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine de vie sont encore élevés avec l'utilisation des régimes courts et ultracourts et que l'alimentation de remplacement ne peut se faire à grande échelle à cause de son coût, de la mortalité élevée des enfants soumis à ce risque et du faible taux d'acceptabilité des femmes aux alternatives à l'allaitement prolongé dû à la peur d'être stigmatisées et à la peur de partager leur statut sérologique avec leur partenaire. D'autres alternatives à l'allaitement maternel telles que la stérilisation du lait maternel extrait de manière manuelle ou l'utilisation de nourrices non infectées par le VIH ont été envisagées et expérimentées, mais ne peuvent être également appliquées à large échelle vu les problèmes hygiéno-diététiques et d'acceptabilité des femmes. Ainsi, la seule option qui reste envisageable, faisable et acceptable par les femmes en Afrique sub-saharienne est la pratique de l'allaitement exclusif ou tout ou moins prédominant. La question qui se dégage alors est comment aller vers un allaitement exclusif plus ou moins réduit dans sa durée sans grand risque pour les enfants et peut-on encore minimiser ce risque de transmission postnatal dans une telle situation ?

3^{ème} période : vers un allaitement exclusif et sécurisé par un traitement antirétroviral chez les femmes ou les enfants

Face au taux de TME particulièrement élevé dans toutes les périodes de transmission chez les femmes immunodéprimées (23) et à la difficulté de pratiquer une alimentation de remplacement, l'OMS a recommandé depuis 2004 dans les pays à ressources limitées, l'utilisation de la MARV chez les femmes enceintes éligibles au traitement antirétroviral aussi bien pour leur propre santé que pour la PTME et la pratique d'un allaitement exclusif avec un sevrage précoce à six mois chez toutes les femmes infectées par le VIH désireuses d'allaiter leurs enfants (3).

Chez ces femmes immunodéprimées, il y a un indiscutable bénéfice de démarrer une MARV, car elles ont une probabilité plus élevée de transmettre le virus à leurs enfants, de développer des mutations de résistance virale avec l'utilisation de la NVPmd pour la PTME, de progresser dans leur maladie et de décéder en laissant leurs enfants orphelins. De plus, la MARV pourrait également réduire le taux de transmission postnatale chez les femmes qui allaitent leurs enfants en diminuant la charge virale dans le lait maternel, lequel est un déterminant important de la transmission postnatale (39, 40). Cependant, des études réalisées au Botswana et au Kenya ont montré que la MARV permettait de réduire la charge virale libre dans le lait maternel, mais pas la charge virale cellulaire (41, 42).

Il existe très peu d'études sur la diffusion des médicaments antirétroviraux dans le lait maternel. La ZDV, la stavudine (d4T) et le 3TC diffusent très bien dans le lait maternel (43, 44) alors que la NVP, l'efavirenz (EFV) et le nelfinavir (NFV) y diffusent très mal (43-45). Une étude réalisée au Zimbabwe chez des femmes exposées à la NVPmd a montré que les mutations de résistance virale à la NVP étaient plus fréquentes dans le lait maternel que dans le sang avec une divergence de virus mutants entre le lait maternel et le sang (46). Ainsi, des concentrations sub-optimales d'antirétroviraux dans le lait maternel pourraient entraîner la survenue de mutations de résistance virale dans ce compartiment.

En Côte d'Ivoire, l'étude ARVAMCI (**AntiRétroViraux et Allaitement Maternel en Côte d'Ivoire**) a été conduite par notre équipe. Les objectifs étaient d'analyser: (i) la diffusion et la cinétique des antirétroviraux dans le lait maternel et le plasma des enfants allaités, (ii) la charge virale plasmatique et cellulaire dans le lait maternel en comparaison de la charge virale maternelle libre et cellulaire, (iii) le risque d'acquisition de virus résistants dans le lait maternel comparé aux virus sélectionnés dans le compartiment sanguin, (iv) la transmission éventuelle de ces virus résistants à l'enfant allaité. L'analyse des données est actuellement en cours. J'ai contribué à ARVAMCI en apportant un soutien méthodologique à l'équipe d'Abidjan, me donnant ainsi l'expérience de la recherche clinique dans un système pourtant peu favorable à la conduite d'études aussi minutieuses et complexes sur le plan technique.

Chez les femmes enceintes infectées par le VIH non éligibles au traitement antirétroviral qui reçoivent encore des régimes courts d'antirétroviraux selon les recommandations internationales, il existait très peu de données sur les taux de TME périnatale et postnatale. Leroy et collaborateurs ont estimé à Abidjan le taux de TME à six mois et à 12 mois chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral ayant reçu des régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME et dont les enfants étaient allaités exclusivement avec sevrage précoce à quatre mois. Il s'agissait des femmes et des enfants ayant participé aux études DITRAME PLUS ANRS 1201.0 et ANRS 1201.1 précédemment décrites. Le taux de TME était ainsi de 4,9% à la 6^{ème} semaine, de 8,3% à six mois et de 11,1% à 18 mois chez les femmes du groupe ANRS 1201.0 ayant reçu ZDV et NVPmd. Chez celles du groupe ANRS 1201.1 et ayant reçu ZDV+3TC et NVPmd, le taux de TME était de 4,0% à la 6^{ème} semaine, de 5,4% à six et à 18 mois (47). Dans cette cohorte interventionnelle, il n'y avait pas de groupe de comparaison de femmes éligibles ou non au traitement antirétroviral et ayant reçu une MARV.

DITRAME PLUS a donc montré que le bénéfice obtenu avec les régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME pouvait se perdre à long terme si l'allaitement maternel était maintenu. Ainsi, dans le but de mieux prendre en compte ce risque, deux approches ont été envisagées par d'autres équipes de recherche chez les femmes non éligibles qui désirent allaiter leurs enfants. Il s'agit :

- Soit de donner une prophylaxie de post-exposition aux enfants nés de mères infectées ayant reçu des régimes courts. La question qui se pose alors concerne essentiellement l'identification de la meilleure prophylaxie à donner aux enfants et sa durée maximale pour à la fois être efficace dans la réduction de la TME postnatale et éviter la survenue de mutations de résistance virale.
- Soit de donner une MARV aux femmes enceintes non éligibles qui désirent allaiter leurs enfants. Avec cette approche, les bénéfices en termes de réduction de la TME sont à mettre en balance avec les risques que sont la toxicité chez les femmes et la survenue de mutations de résistance chez les enfants infectés.

1.2.1. Prophylaxie de post-exposition

Concernant la prophylaxie de post-exposition donnée aux enfants allaitants, plusieurs études ont déjà été réalisées.

En Tanzanie, dans l'essai « MITRA », les femmes enceintes ont reçu du Combivir® (ZDV+3TC) à partir de la 36^{ème} SA jusqu'à sept jours après l'accouchement, et les enfants du Combivir® en sirop pendant les sept premiers jours de vie puis du 3TC seul durant l'allaitement (pour une période maximum de six mois). La médiane des CD4 chez les femmes était de 411 cellules/mm³. L'incidence cumulée de TME était de 3,8% à la 6^{ème} semaine et de 4,9% à six mois. Le taux de transmission entre la 6^{ème} semaine et le 6^{ème} mois était donc de 1,2%. La durée médiane d'allaitement était de 20 semaines et environ 30% des femmes allaitaient encore six mois après l'accouchement. Aucun effet indésirable grave n'a été reporté, mais tous les enfants infectés entre à la 6^{ème} semaine et le 6^{ème} mois ont développé des mutations de résistance virale au 3TC (48).

Au Rwanda et en Ouganda, dans l'essai « SIMBA », les mères ont reçu un régime combinant la ZDV et la didanosine (ddI) à partir de la 36^{ème} SA jusqu'à sept jours après l'accouchement, et les enfants ont été randomisés pour recevoir pendant toute la durée de l'allaitement (six mois), soit le 3TC, soit la NVP. La médiane de CD4 était de 427 cellules/mm³. Le taux de transmission était de 6,9% à un mois et 7,7% à six mois. Parmi les enfants non infectés à la naissance, le taux de transmission était de 1,6% entre la naissance et un mois et de 0,8% entre un mois et six mois. La durée médiane d'allaitement était de 3,5 mois (49).

Au Botswana, l'essai « MASHI » présenté plus haut a rapporté que le taux cumulé de TME était de 4,6% à un mois et 9,0% à sept mois chez les enfants allaités. Parmi les enfants non infectés à la naissance, le taux de transmission était de 1,3% à un mois et de 4,4% entre un mois et sept mois chez

les enfants allaités. Le taux médian de CD4 était de 372 cellules/mm³. La durée médiane d'allaitement était de 5,8 mois et 49% des mères ont pratiqué un allaitement mixte à trois mois (32).

Dans ces trois études, il n'y avait pas de groupe témoin constitué d'enfants allaités n'ayant pas reçu de prophylaxie de post-exposition. Deux études ont été réalisées en incluant un tel groupe de comparaison.

En Ethiopie, Ouganda et en Inde, dans l'essai SWEN (Six-Weeks Extended Nevirapine), les femmes ont reçu de la NVPmd au moment du travail et les enfants ont été randomisés pour recevoir soit de la NVPmd seule (bras témoin), soit six semaines de NVP (bras prophylaxie). Le taux médian de CD4 était de 397 cellules/mm³ dans le bras témoin et de 394 cellules/mm³ dans le bras prophylaxie. Parmi les enfants non infectés à la naissance, une réduction de la TME de 46% à la 6^{ème} semaine (2,5% vs 5,3% ; p = 0,009) et de 20% à M6 (6,9% vs 9,0% ; p = 0,16) était observée dans le bras prophylaxie par rapport au bras témoin. De même, une réduction de la probabilité d'être infectée ou de décéder de 42% à la 6^{ème} semaine (3,7% vs 6,8% ; p = 0,008) et de 27% à M6 (8,0% vs 11,6% ; p = 0,028) était également notée dans cette étude avec le bras prophylaxie par rapport au bras témoin. La fréquence des enfants ayant développé un effet indésirable grave durant les six premiers mois de vie était similaire dans les deux groupes (38,4% chez les enfants exposés vs 39,9% chez les enfants non exposés ; p = 0,54). La fréquence des mutations de résistance virale à la NVP chez les enfants infectés à la 6^{ème} semaine était plus élevée dans le bras prophylaxie par rapport au bras témoin (92% vs 40% ; p = 0,005). A 14 semaines, cette fréquence de mutations de résistance à la NVP variait entre 55% et 71% dans le bras prophylaxie et entre 29% et 40% dans le bras témoin selon que les mères aient reçu ou non la NVPmd en intrapartum (50-52).

Au Malawi, dans l'essai PEPI (Post-Exposure Prophylaxis to the Infant), les mères ont reçu de la NVPmd au moment du travail. Tous les enfants ont reçu la ZDV pendant sept jours plus la NVPmd. Les enfants ont été randomisés en trois bras : le bras témoin où les enfants ont reçu le traitement de base (ZDV/NVPmd), le bras NVP où les enfants ont reçu en plus du régime de base, 14 semaines de NVP, enfin le bras ZDV/NVP où les enfants ont reçu en plus du régime de base, 14 semaines de ZDV et NVP. Le taux médian de CD4 était de 401 cellules/mm³ dans le bras témoin, de 379 cellules/mm³ dans le bras NVP et de 400 cellules/mm³ dans le bras ZDV/NVP. A la naissance, le taux de TME était de 6,5% dans le bras témoin et de 7,1% dans les bras NVP et ZDV/NVP (p = 0,85). Parmi les enfants non infectés à la naissance, le taux de TME à 14 semaines de vie était de 8,4% dans le bras témoin et de 2,8% dans les bras NVP et ZDV/NVP. Soit une réduction de la TME de 69% avec les prophylaxies de post-exposition par la NVP et par ZDV/NVP par rapport au bras témoin. A six mois, le taux de TME était de 10,1% dans le bras témoin, de 4,0% dans le bras NVP et de 5,2% dans le bras ZDV/NVP. Soit une réduction de la TME de 60% avec la prophylaxie par la NVP et de 49% avec la prophylaxie par ZDV/NVP par rapport au bras témoin. La fréquence des mutations de résistance virale à la NVP à

14 semaines était de 80% dans le bras ZDV/NVP et de 88% dans le bras NVP. La fréquence des effets indésirables graves n'était pas différente entre les trois bras (53, 54).

Les résultats des différents essais concernant le taux de TME postnatale et le taux de TME et/ou de décès à six mois avec la prophylaxie de post-exposition sont résumés dans les figures ci-dessous.

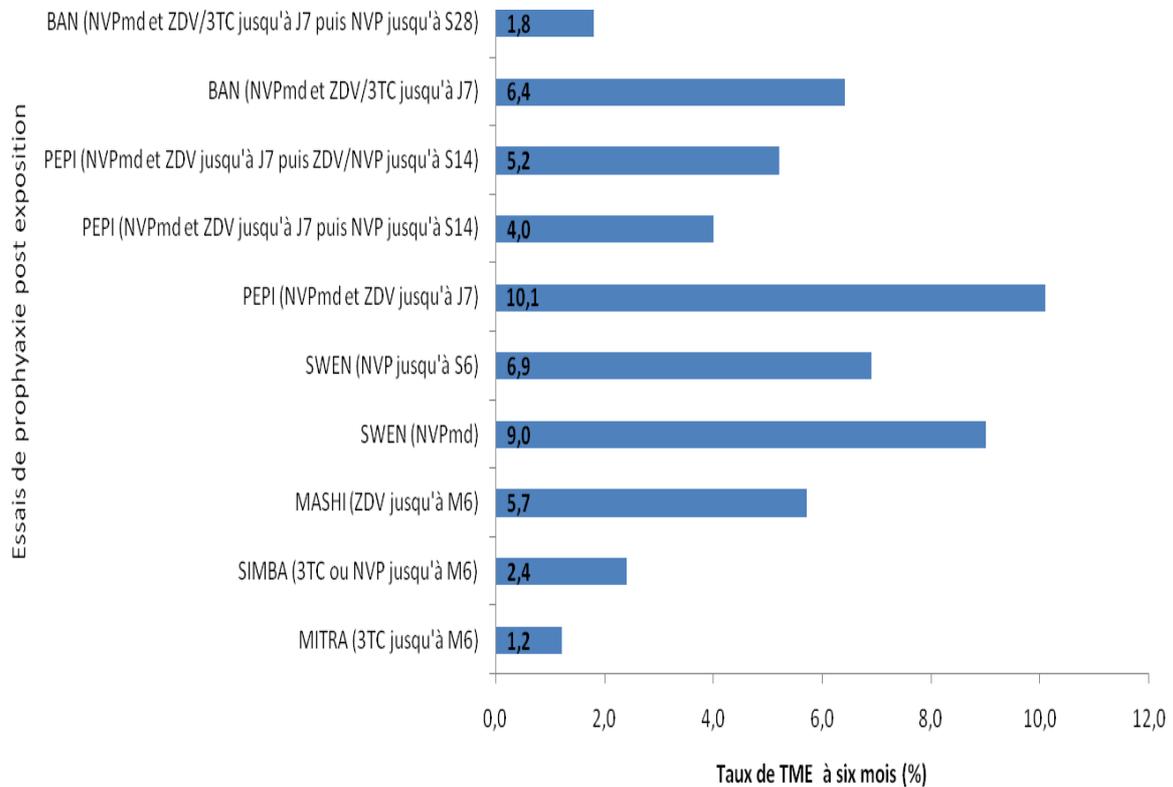


Figure 2. Taux de transmission postnatale de l'infection à VIH à six mois observés chez les enfants nés de mères infectées par le VIH dans les essais de prophylaxie de post-exposition.

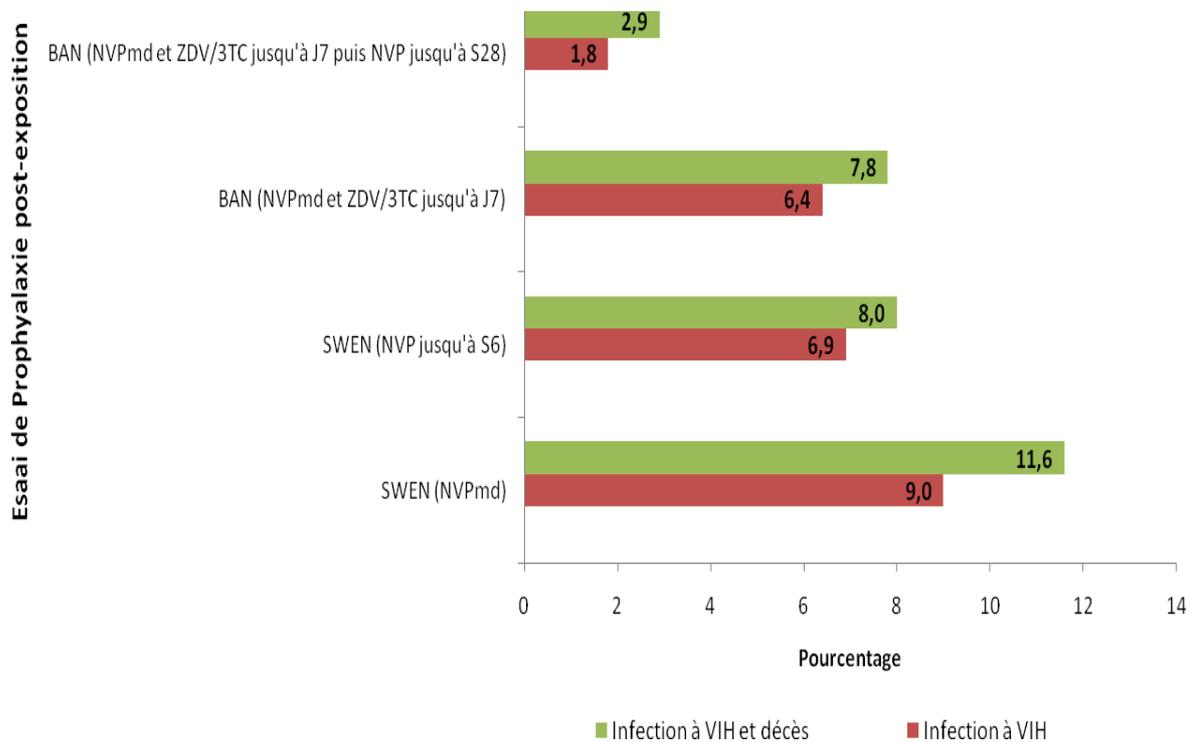


Figure 3. Taux de transmission postnatale de l'infection à VIH et taux de TME et/ou du décès à six mois observés chez les enfants nés de mères infectées par le VIH dans les essais de prophylaxie de post- exposition.

Ces études montrent donc bien l'efficacité et la tolérance de la prophylaxie de post-exposition administrée aux enfants dans la réduction de la transmission postnatale. En effet, une réduction des taux de TME postnatale à six mois de 20% à 60% a été observée en fonction de la prophylaxie utilisée et de sa durée. Les taux de transmission postnatale à six mois étaient plus bas (compris entre 1,2% et 2,4%) quand la prophylaxie couvrait toute la période d'allaitement (48, 49), que lorsqu'elle ne la couvrait qu'en partie (taux compris entre 4,0% et 6,9%) (50, 53). Dans l'essai MASHI où la prophylaxie couvrait toute la durée de l'allaitement, le taux de TME postnatale à six mois était élevé (5,7%). Dans cette étude, près de la moitié des femmes pratiquaient une alimentation mixte à trois mois (32). Ce qui soulève la difficulté de pratiquer un allaitement exclusif même dans un essai clinique. De plus avec cette approche, des mutations de résistance virale surviennent chez presque tous les enfants infectés avec les prophylaxies de post-exposition utilisées (NVP ou 3TC).

Plusieurs autres études évaluant actuellement l'efficacité et la tolérance de cette prophylaxie de post-exposition avec d'autres stratégies couvrant pour la plupart toute la période d'allaitement des enfants nés de mères infectées sont en cours. Il s'agit de :

- L'essai HPTN 046 se déroulant en Tanzanie, Ouganda, Zimbabwe et Afrique du Sud et qui est financée par les NIH (National Institutes of Health) américains. Il s'agit d'un essai clinique randomisé en insu évaluant l'efficacité et la tolérance d'une prophylaxie antirétrovirale de post-exposition à la NVP chez les enfants pendant les six mois d'allaitement par rapport à un placebo.
- L'essai POMISE-PEP se déroulant au Burkina Faso, Ouganda, Zambie et Afrique du Sud et qui est financée par l'ANRS en France en collaboration avec l'EDCTP (European Developing countries Clinical Trials Partnership). Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double insu chez 1500 couples mère-enfant évaluant l'efficacité et la tolérance d'une prophylaxie de post-exposition au 3TC administré aux enfants du 7^{ème} jour de vie jusqu'à 50 semaines par rapport à une prophylaxie de post-exposition au lopinavir (LPV) boosté par le ritonavir (LPV/r)

1.2.2. Multithérapie antirétrovirale chez les femmes non éligibles pour la prévention de la transmission postnatale

Concernant cette deuxième option, plusieurs essais évaluant le taux de TME ont également été menés.

Au Kenya, dans l'essai KISUMU, les femmes enceintes ont initié la combinaison ZDV/3TC/NVP à partir de la 34^{ème} SA jusqu'au 6^{ème} mois après l'accouchement. Le protocole de cet essai a été modifié au cours de la période d'inclusion et les femmes qui avaient un taux de CD4 > 250 cellules/mm³ ont alors reçu la combinaison ZDV/3TC/Nelfinavir (NFV). Un allaitement exclusif avec un sevrage précoce à six mois a été recommandé à toutes les femmes. Le taux de transmission était de 2,4% à la naissance et le taux de transmission postnatale à six mois était de 2,6%. Il n'y avait pas de différence de taux de transmission en fonction des CD4 à l'initiation du traitement (≤ 250 vs > 250 cellules/mm³, $p = 0,89$) ou des régimes reçus (NVP vs NFV ; $p = 0,83$). Seize enfants (67%) sur les 24 enfants infectés à six mois et testés avaient développé des mutations de résistance virale : six (43%) des 14 enfants dont les mères avaient reçu la combinaison ZDV/3TC/NVP (quatre avaient des résistances aux INRTs et six avaient des résistances aux INNRTs), et 10 (100%) des 10 enfants dont les mères avaient reçu la combinaison ZDV/3TC/NFV (10 avaient des résistances aux INRTs et aucun n'avait de résistance certaine aux IP). Les mutations de résistance aux INRTs étaient les mutations M184V ($n = 13$), K65R ($n = 4$), D67N ($n = 2$), et T215Y ($n = 2$), et celles aux INNRTs étaient Y181C ($n = 3$), K103N ($n = 2$), G190A ($n = 2$), et K101E ($n = 1$). Ces mutations de résistance sont toutes apparues au cours de la période d'allaitement (55-58).

Au Rwanda, dans l'essai AMATA, les femmes enceintes ont initié la combinaison ZDV (d4T)/3TC/NVP (ou EFV si $CD4 > 350$ cellules/mm³) à partir de la 28^{ème} SA jusqu'à l'accouchement pour celles qui ont donné une alimentation de remplacement à leur enfant ou jusqu'à un mois après le sevrage de l'enfant pour celles qui ont allaités leur enfant. La ZDV et le 3TC ont été donnés pendant sept jours après l'arrêt de la MARV. Le taux moyen de CD4 en début de traitement était de 498 cellules/mm³. Tous les enfants ont reçu sept jours de ZDV et la NVPmd. Globalement, sept enfants (1,3%) étaient infectés parmi lesquels six l'avaient été durant la grossesse. Un seul enfant, dans le groupe allaité, était infecté en postnatal entre trois et six mois, correspondant à un taux d'infection postnatal de 0,5% à neuf mois dans ce groupe. La probabilité d'être infectée ou de mourir était de 0,95 (IC à 95% 0,91-0,97) chez les enfants allaités et de 0,94 (IC à 95% 0,91-0,96) chez les enfants ayant reçu une alimentation de remplacement ($p = 0,66$) (59).

En Tanzanie, dans l'étude MITRA-PLUS, les femmes enceintes ont reçu la combinaison ZDV/3TC/NVP à partir de la 34^{ème} SA (ou plus tôt pour les femmes symptomatiques et/ou ayant des $CD4 < 200$ cellules/mm³) jusqu'au 6^{ème} mois de la période postnatale. Les enfants ont reçu du Combivir® pendant sept jours. Globalement le taux de transmission était de 4,1% à la 6^{ème} semaine et de 5,0% et à six mois. La transmission postnatale entre la 6^{ème} semaine et le 6^{ème} mois était de 0,9% (60).

Dans l'étude DREAM, au Mozambique, Tanzanie et Malawi, les femmes ont reçu la combinaison ZDV (d4T)/3TC/NVP à partir de la 15^{ème} SA (si stade 3/4 OMS, $CD4 < 200$ cellules/mm³ ou charge virale $> 55\ 000$ copies/mL) ou de la 25^{ème} SA jusqu'à l'accouchement pour les femmes donnant une alimentation de remplacement à leur enfant, ou jusqu'au 6^{ème} mois postnatal pour les femmes pratiquant l'allaitement maternel. Les femmes asymptomatiques avec des $CD4 > 200$ cellules/mm³ et une charge virale $< 55\ 000$ copies/mL au moment de l'initiation de cette MARV pouvaient arrêter ce traitement en fin d'allaitement. A un mois, le taux de transmission était de 1,2% parmi les enfants allaités et de 0,8% parmi les enfants qui avaient reçu une alimentation de remplacement. Entre un mois et six mois, le taux de transmission était de 0,8% parmi les enfants allaités et de 1,8% parmi les enfants qui ont reçu une alimentation de remplacement ($p = 0,60$) (61, 62).

Au Malawi, dans l'essai BAN "Breastfeeding Antiretrovirals Nutrition", dont les premiers résultats ont été présentés à la dernière Conférence de l'IAS à Cape Town en juillet 2009, deux interventions chez les femmes ou leurs enfants ont été évaluées. Toutes les femmes ont reçu la NVPmd pendant le travail, puis une semaine de Combivir® et un soutien nutritionnel. Tous les enfants ont également reçu de la NVPmd et sept jours de Combivir®. Les critères d'éligibilité étaient d'avoir des taux de $CD4 > 250$ cellules/mm³ pour les femmes et un poids de naissance supérieur à deux kilogrammes pour les bébés. Durant la première semaine suivant l'accouchement, les femmes et les enfants ont été

randomisés en trois bras. Le bras MARV où les femmes ont reçu la combinaison ZDV/3TC/NVP (puis NFV, et enfin LPV/r selon la période d'étude) jusqu'à 28 semaines après l'accouchement. Dans le bras prophylaxie de post-exposition, les enfants ont reçu la NVP quotidiennement jusqu'à 28 semaines après l'accouchement. Enfin dans le bras de référence, aucune intervention supplémentaire n'a été proposée aux femmes ou aux enfants. Toutes les femmes ont allaité exclusivement leurs enfants durant six mois, et une période de quatre semaines a permis le sevrage. Le taux médian de CD4 était de 428 cellules/mm³ dans le bras MARV, de 440 cellules/mm³ dans le bras prophylaxie et de 442 cellules/mm³ dans le bras de référence. Parmi les enfants non infectés à la naissance, la probabilité d'être infectée à 28 semaines après l'accouchement était de 6,4% dans le bras de référence, comparée à 3,0% dans le bras MARV ($p = 0,0032$), et à 1,8% dans le bras prophylaxie de post-exposition ($p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le bras MARV et le bras prophylaxie (1,8% vs 3,0% ; $p = 0,12$). La probabilité d'être infectée ou de décéder à 28 semaines après l'accouchement était de 7,6% dans le bras de référence, comparée à 4,7% dans le bras MARV ($p = 0,03$), et à 2,9% dans le bras prophylaxie ($p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le bras MARV et le bras de référence ($p = 0,07$) (63).

Dans l'essai randomisé KESHO BORA mené au Burkina Faso, au Kenya, et Afrique du Sud, les femmes ayant des CD4 compris entre 200 et 500 cellules/mm³ et un stade clinique OMS < 4 ont été randomisées en deux bras. Dans le bras MARV la combinaison ZDV/3TC/LPV/r qui est le traitement de référence dans les pays développés a été initiée à partir de la 28-36^{ème} SA jusqu'à six mois en postnatal. Dans le bras de référence, les femmes ont reçu uniquement un régime court d'antirétroviraux tel que le recommande actuellement l'OMS (ZDV à partir de la 28-36^{ème} SA jusqu'au travail puis Combivir ® et NVPmd au début du travail et Combivir ® pendant sept jours après l'accouchement). Le taux médian de CD4 était de 335 cellules/mm³ dans les deux bras. Deux cohortes additionnelles ont été mises en place. Les femmes ayant des CD4 < 200 cellules/mm³ ou au stade clinique 4 de l'OMS ont reçu la combinaison ZDV/3TC/NVP à partir de la 16^{ème} SA, et celles ayant des CD4 ≥ 500 cellules/mm³ et un stade clinique OMS < 4 ont reçu le même régime court d'antirétroviraux que les femmes du bras de référence de l'essai randomisé. Toutes les femmes ont choisi d'allaiter exclusivement pendant cinq mois avec un sevrage sur deux semaines. Les enfants ont reçu la NVPmd et sept jours ou un mois de ZDV en fonction de la durée du traitement de la mère pendant la grossesse. La probabilité d'être infectée à 12 mois après l'accouchement était significativement différente entre le bras MARV et le bras de référence dans l'essai randomisé (5,6% vs 9,3%, respectivement ; $p = 0,039$). De même, la probabilité d'être infectée ou de décéder était significativement différente entre le bras MARV et le bras de référence (10,4% vs 16,3%, respectivement; $p = 0,02$). Ces résultats étant de même nature lorsqu'on a restreint les analyses aux femmes ayant des CD4 compris entre 200 et 350 cellules/mm³. Par contre, chez les femmes ayant des CD4 compris entre 350 et 500 cellules/mm³, les probabilités d'être infectées à 12 mois (4,9% dans le

bras MARV vs 7,4% dans le bras de référence ; $p = 0,33$) ou d'être infectées ou de décéder à 12 mois (10,1% dans le bras 1 vs 14,0% dans le bras 2 ; $p = 0,30$) n'étaient pas statistiquement différentes (64).

Dans l'essai randomisé MMA BANA au Botswana, les femmes ayant des $CD4 > 200$ cellules/ mm^3 ont été randomisées en deux bras et ont initié leur traitement à partir de la 26-34^{ème} SA jusqu'au 6^{ème} mois après l'accouchement. Elles ont reçu du Trizivir (Abacavir/ZDV/3TC) (bras 1) ou la combinaison ZDV/3TC/Kaletra (bras 2). Une cohorte parallèle de femmes ayant des $CD4 < 200$ cellules/ mm^3 ou étant au stade clinique 4 de l'OMS et recevant l'association Combivir®/NVP à partir de la 18-34^{ème} SA a été aussi mise en place. Tous les enfants ont reçu la NVPmd et un mois de ZDV. Le taux médian de $CD4$ était de 398 cellules/ mm^3 dans le bras 1, de 403 cellules/ mm^3 dans le bras 2 et de 147 cellules/ mm^3 dans la cohorte. La probabilité d'être infectée à six mois était de 1,8% dans le bras 1, de 0,4% dans le bras 2 ($p = 0,53\%$). Elle était de 0,6% dans la cohorte. Deux cas de transmission postnatale ont été notés, tous dans le bras 1, soit une fréquence de 0,7% (65).

Le tableau 1 résume les résultats des différentes études concernant l'utilisation de la multithérapie antirétrovirale chez les femmes non éligibles pour la prévention de la transmission postnatale.

Tableau 1. Taux de transmission mère-enfant du VIH observés dans les études évaluant l'utilisation de la multithérapie antirétrovirale chez les femmes infectées allaitant leur enfant.

Etudes	Pays	Bras	Début traitement (semaine d'aménorrhée)	CD4 Médiane (cellules/mm ³)	TME (%)			
					< 7 jours	S ₄ -S ₆	M6	M12
KISUMU	Kenya	ZDV/3TC/NVP (NFV) (n=497)	34	-	2,4	3,9	5,0	5,9
AMATA	Rwanda	ZDV (d4T)/3TC/NVP (n= 227)	28	498	-	-	0,5	-
MITRA-PLUS	Tanzanie	ZDV/3TC/NVP (n=441)	34	-	-	4,1	5,0	-
DREAM	Mozambique Malawi Tanzanie	ZDV (d4T)/3TC/NVP (n=341)	15 ou 25	492	-	1,2	2,0	-
BAN ^s	Malawi	ZDV/3TC/NVP (n=851)	Postpartum immédiat	428	-	-	3,0	-
					-	-	4,7	-
					-	-	6,4	-
		Aucune intervention (n=668)	-	442	-	-	7,6	-
KESHOBORA ^s	Afrique du Sud Kenya Burkina Faso	ZDV/3TC/Kaletra (N= 413)	28-36	335	1,8	3,3	4,9	5,6
								10,4
								9,3
								16,3
		ZDV/3TC/NVP* (N=114)	16	< 200	-	-	-	7,6
MMA BANA [†]	Botswana	ZDV/3TC/Kaletra (N=275)	26-34	403	0,4	-	0,4	-
								1,8
								0,6
		ZDV/3TC/ABC (N=285)	26-34	398	1,1	-	1,8	-
		ZDV/3TC/NVP*(N= 170)	26-34	147	0,6	-	0,6	-

TME : Transmission Mère Enfant du VIH ; ZDV : zidovudine ; 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; NVP : névirapine ; NFV : nelfinavir ; EFV : efavirenz ; d4T : stavudine

S₄ : 4^{ème} semaine après la naissance ; S₆ : 6^{ème} semaine après la naissance ; M6 : 6^{ème} mois après la naissance ; M12 : 12^{ème} mois après la naissance

[§] Critères d'éligibilité : CD4 > 250 cellules/mm³ ; [§] Randomisation si CD4 compris entre 200 et 500 cellules/mm³ ; [†] Randomisation si CD4 > 200 cellules/mm³ ; * Cohorte ouverte (CD4<200 cellules/mm³) ; ** ZDV en antepartum (> 20 semaines d'aménorrhée) + ZDV+3TC+NVP (intrapartum) + ZDV+3TC (7 jours postpartum)

■ Décès et infection

Ces différents essais et études sur l'utilisation de la MARV chez les femmes non éligibles montrent globalement que :

- la MARV administrée aux femmes infectées durant la période d'allaitement permet d'avoir des taux de transmission postnatale compris entre 0,5% et 3,1% ;
- les taux de transmission à la 6^{ème} semaine apparaissent généralement plus bas quand la MARV est initiée plus tôt (1,2% dans l'étude DREAM et 1,3% dans l'essai AMATA où les femmes avaient respectivement initié la MARV à partir de la 25^{ème} SA et de la 28^{ème} SA) que lorsqu'elle était initiée plus tard (3,9% dans l'essai KISUMU et 4,1% dans l'essai MITRA-PLUS où les femmes avaient initié la MARV à partir de la 34^{ème} SA) ;
- les taux de transmission étaient comparables entre les régimes utilisés en première ligne dans les pays à ressources limitées (Trizivir, ZDV/3TC/NVP, ZDV/3TC/EFV) et ceux utilisés dans les pays développés (ZDV/3TC/Lopinavir/r) ;
- tout comme avec la prophylaxie de post-exposition, cette approche peut induire des mutations de résistance virale chez les enfants pour lesquels la prévention a échoué. Dans l'essai KISUMU, Deux tiers des enfants infectés ont développé des mutations de résistance virale à la NVP, au 3TC et à la ZDV.

Devant l'efficacité de cette approche dans la réduction de la transmission postnatale chez les femmes non éligibles allaitant leur enfant, une option serait de la recommander dans les pays à ressources limitées où la majorité des femmes donne le sein à leur enfant. Cependant, cela ne pourra se faire que si l'on dispose de données montrant un bon rapport bénéfice et risque de cette utilisation de la MARV. Le troisième chapitre abordera la question des risques chez les femmes et les enfants de même que l'efficacité de la double stratégie recommandée chez les femmes enceintes en 2006 par l'OMS.

Nous souhaitons auparavant dans une deuxième section de ce chapitre mieux préciser le contexte de la Côte d'Ivoire, pays où se sont déroulées nos recherches et où la PTME s'est progressivement développée en tant que programme de santé publique.

1.3. Opérationnalisation de la PTME en Côte d'Ivoire

1.3.1. Prévalence du VIH chez les femmes enceintes en Côte d'Ivoire

La Côte d'Ivoire fait partie des 16 pays de l'Afrique de l'Ouest. Elle a une superficie de 322 460 Km² pour une population de 17 298 000 millions d'habitants en 2005.

La Côte d'Ivoire est l'un des pays les plus touchés par l'épidémie du VIH dans la sous région ouest africaine avec une prévalence estimée à 3,9% chez les adultes de 15 à 49 ans et une féminisation marquée de l'infection caractérisée par un ratio de deux femmes infectées pour un homme (1). Chez les femmes enceintes, la prévalence du VIH a considérablement baissé au cours de ces 10 dernières années passant de 14,2% en 1995 (8) à 5,9% en 2008 d'après les résultats d'une enquête de séro-surveillance anonyme non corrélée par prélèvement systématique en salle d'accouchement du sang du cordon ombilical de toutes les femmes accouchant dans 10 centres de santé.

Bien que les infections par le VIH-1 et le VIH-2 coexistent en Côte d'Ivoire, c'est l'infection par le VIH-1 qui est de loin la plus fréquente (99%) (66). Le principal mode de transmission du VIH dans ce pays est hétérosexuel chez les adultes (1).

En 2007, environ 420 000 adultes de plus de 15 ans et infectés par le VIH vivaient en Côte d'Ivoire dont 250 000 étaient des femmes (1).

1.3.2. Circonstances de la mise en place de la PTME

A partir de 1993, le Programme National de Lutte contre le Sida, les Maladies Sexuellement Transmissibles et la Tuberculose (PNLS/MST/TUB), face à la forte prévalence de l'infection chez la femme enceinte et du taux de transmission mère-enfant du VIH élevé, a mis en place des cellules de réflexion dont la Cellule Mère-Enfant pour la conduite/facilitation des activités de prise en charge et de prévention. C'est dans ce cadre qu'à partir de 1995, la Cellule Mère-Enfant a initié les premières études pilotes de santé publique de PTME avec les protocoles courts de ZDV. Ces protocoles ont montré leur efficacité en réduisant de près de 50% la transmission de la mère à l'enfant du VIH-1 (67). A partir de 1997, La Côte d'Ivoire a été partie prenante du lancement de l'initiative ONUSIDA d'accès aux traitements, ce qui a permis l'introduction des antirétroviraux à visée curative avec une réduction notable des coûts du traitement. Le gouvernement avait préconisé alors la gratuité de la

PTME et des traitements pédiatriques. Le PNLS a par ailleurs continué à encourager les recherches sur la PTME en Côte d'Ivoire.

Ainsi à partir de 1998, l'engagement des autorités politiques et sanitaires de Côte d'Ivoire a permis à partir des résultats de la recherche et des programmes pilotes d'intégrer les activités de PTME dans des structures sanitaires à Abidjan. Ces actions ont été soutenues par les différents partenaires au développement, la France avec le Fond de Solidarité Thérapeutique Internationale, la Fondation Glaxo Smith Kline, les Etats-Unis avec le projet RETROCI, l'UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund), les organisations non gouvernementales et les associations de personnes vivant avec le VIH. L'ensemble de ces efforts aboutissant à une offre de prestations gratuites de PTME (dépistage du VIH, dispensation d'antirétroviraux, suivi prénatal et prophylaxie des infections opportunistes).

L'engagement du gouvernement ivoirien s'est également traduit de manière plus générale par la création en 2001 :

- d'un Ministère de la lutte contre le SIDA pour la sensibilisation, le plaidoyer, la prise en charge autre que médicale et le renforcement institutionnel et organisationnel des acteurs engagés dans la lutte, et
- du Programme National de Prise En Charge Médicale des Personnes Vivant avec le VIH (PNPEC) pour l'élaboration d'un plan national au sein du Ministère de la Santé et de la Population.

L'élaboration par le PNPEC d'un plan pluri-annuel national de mise en œuvre et d'extension des activités de PTME a favorisé le passage à l'échelle. Cette extension des activités de PTME à l'ensemble du pays est aujourd'hui soutenue par des partenaires financiers tels que le PEPFAR (President's Emergency Plan for AIDS Relief), le Fonds Mondial, l'UNICEF, ESTHER (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau), UNFPA (United Nations Population Fund) et des partenaires de mise en œuvre tels que EGPAF (Fondation Elisabeth Glaser), une association ivoirienne ACONDA VS, ICAP (The International Center for AIDS Care and Treatment Programs), Médecin Sans Frontières et Health Alliance International.

1.3.3. Mise en œuvre des activités de PTME

Le volet PTME en Côte d'Ivoire relève du Ministère de la Santé et, plus spécifiquement, du Programme National de Prise en charge de Personnes vivant avec le VIH (PNPEC).

La mise en œuvre des activités de PTME s'organise à deux niveaux de la pyramide sanitaire: le niveau central et le niveau opérationnel. Les organisations non gouvernementales nationales et internationales spécialisées dans la lutte contre le SIDA constituent une interface opérationnelle entre les structures publiques, les communautés et les familles.

Au niveau **central**, les actions ont porté jusqu'à présent sur l'élaboration:

- des directives nationales (amélioration des soins prénataux, proposition systématique du conseil et du dépistage volontaire, utilisation d'un régime court d'antirétroviraux en fin de grossesse, conseil pour l'alimentation infantile, diagnostic et traitement des infections sexuellement transmissibles chez les femmes en âge de procréer, amélioration de la planification familiale, suivi médical et nutritionnel de la mère et de l'enfant, communication pour le changement de comportements et mobilisation communautaire),
- du manuel de procédures techniques pour le suivi des femmes et des enfants,
- des outils de formations dont, notamment, un manuel de référence, le cahier du formateur, le cahier de stage du participant,
- des outils de monitoring, d'évaluation et de validation des indicateurs nationaux d'évaluation,
- un plan intégré de communication sur la PTME.

Au niveau **opérationnel**, le but du PNPEC est d'intégrer progressivement la PTME dans le Paquet Minimum d'Activités (PMA) de routine des services de santé offrant les CPN.

Les principales étapes de la mise en œuvre ont été les suivantes :

- d'avril 1999 à fin 2000, la phase pilote a permis l'ouverture de quatre sites de PTME fonctionnels au niveau d'Abidjan avec pour résultats :
 - 17 000 femmes en première CPN recevant un conseil sur le VIH/SIDA ;
 - 70% de ces femmes enceintes effectivement dépistées dans ces centres,
 - 30% des femmes enceintes dépistées positives ayant reçu leur résultat prenant un régime court de ZDV.
- de décembre 2000 à fin 2003, intégration de la PTME dans le PMA des établissements sanitaires :
 - ouverture de six sites opérationnels supplémentaires à Abidjan ainsi que six sites liés à un programme de recherche ;
 - extension des activités de PTME dans quatre districts : Abengourou, Alépé, Grand Bassam et San-Pédro. Deux sites qui avaient été ouverts à Bouaké en septembre 2002 n'étaient alors plus fonctionnels en raison de la crise socio-politique que traversait le pays.

- en mars 2006, au niveau national, on dénombrait 147 sites de PTME sur 716 formations sanitaires publiques offrant des activités de CPN ; ces sites étaient répartis dans 15 sur les 19 régions sanitaires et 34 sur les 83 districts sanitaires du pays.
- A la fin de l'année 2008, la Côte d'Ivoire comptait 316 sites PTME sur les 716 formations sanitaires publiques offrant des activités de CPN (répartis dans les 21 régions sanitaires et dans 79 des 83 districts sanitaires du pays), et 70 laboratoires capables de réaliser la mesure des CD4.

1.3.4. Recommandations en matière de PTME en Côte d'Ivoire

La prise en charge d'une femme dépistée infectée par le VIH dépend du bilan initial. Ce bilan comprend un examen clinique qui permet de faire la stadification et un bilan biologique hémogramme, numération des CD4, glycémie, dosage sanguin de la créatinine et des transaminases. Ce bilan peut être réalisé par un personnel paramédical en l'absence de médecin dans la structure.

La Côte d'Ivoire a opté pour une combinaison antirétrovirale prophylactique et une MARV pendant la grossesse en cas d'éligibilité de la femme qui s'articulent autour de trois molécules qui sont la ZDV, la NVP et la 3TC. Cependant, pour la multithérapie antirétrovirale, d'autres molécules pourront être utilisées dans certains cas particuliers, ou en cas de contre indications à l'utilisation de ces molécules. Selon les recommandations nationales, l'éligibilité pour le traitement antirétroviral chez la femme enceinte respecte les mêmes critères que chez tout autre malade à savoir :

- Patiente symptomatique : catégorie C (Center for Diseases Control) ;
- Patiente pauci-symptomatique : catégorie B avec un taux de CD4 < 350 cellules/mm³ ;
- Taux de CD4 < 200 cellules/mm³ (quelque soit la symptomatologie).

Les femmes qui ne répondent pas à ces critères sont considérées comme non éligibles au traitement antirétroviral et bénéficient d'une combinaison prophylactique.

Les tableaux 2 et 3 présentent les différents traitements antirétroviraux (MARV et prophylaxie) recommandés chez les femmes enceintes infectées par le VIH en Côte d'Ivoire.

Tableau 2. Multithérapie antirétrovirale recommandée chez les femmes enceintes infectées par le VIH et éligibles au traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire (source : manuel de procédures techniques pour la PTME en Côte d'Ivoire).

SITUATION CLINIQUE	MERE	ENFANT
Femme enceinte infectée par le VIH ayant une indication de traitement antirétroviral	ZDV 300 mg x 2/j + 3TC 150 mg x 2/j + NVP 200 mg x 1/j pendant les 15 premiers jours puis 200 mg x 2/j	ZDV sirop 4 mg/kg x 2/j (1,2 ml x 2/j) pendant sept jours
Femme enceinte précédemment sous multithérapie antirétrovirale	Continuer le traitement en substituant les éventuels médicaments foeto-toxiques : Efavirenz et association Stavudine + Didanosine	ZDV sirop 4 mg/kg x 2/j (1,2 ml x 2/j) pendant sept jours

ZDV : zidovudine ; 3TC : lamivudine ; NVP : névirapine

NB : A cause du risque potentiel de foeto-toxicité, la MARV doit être débutée à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée.

Tableau 3. Prophylaxie antirétrovirale pour la PTME recommandée chez les femmes enceintes infectées par le VIH et non éligibles au traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire (source : manuel de procédures techniques pour la PTME en Côte d'Ivoire).

SITUATION CLINIQUE	MERE	ENFANT
Femme dépistée positive pendant la grossesse	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de 28 SA : ZDV 300mg x 2/j jusqu'au début du travail • Pendant le travail : ZDV 600 mg + NVP 200 mg + 3TC 300 mg en prise unique • Après l'accouchement : ZDV 300 mg x 2/j + 3TC 150 mg x 2/j pendant sept jours 	<ul style="list-style-type: none"> • NVP sirop 2 mg/kg (soit 0,6 ml en dose unique) + ZDV sirop 4 mg/kg x 2/j (1,2 ml x 2/j) pendant 7 jours
Femme dépistée positive pendant le travail	<ul style="list-style-type: none"> • Pendant le travail : ZDV 600mg + NVP 200 mg + 3TC 300 mg en prise unique • Après l'accouchement : ZDV 300 mg x 2/j + 3TC 150 mg x 2/j pendant sept jours 	<ul style="list-style-type: none"> • NVP sirop 2 mg/kg (soit 0,6 ml en dose unique) + ZDV sirop 4 mg/kg x 2/j (1,2 ml x 2/j) pendant 4 semaines
Femme dépistée positive immédiatement après l'accouchement		<ul style="list-style-type: none"> • NVP sirop 2 mg/kg (soit 0,6 ml en dose unique) + ZDV sirop 4 mg/kg x 2/j (1,2 ml x 2/j) pendant 4 semaines

ZDV : zidovudine ; 3TC : lamivudine ; NVP : névirapine

NB : la NVP doit être administrée dans les 72 heures après l'accouchement

Concernant l'alimentation des enfants, les deux options recommandées en Côte d'Ivoire sont :

- L'allaitement exclusif suivi d'un arrêt précoce de l'allaitement à six mois qui respecte les critères AFADS (Acceptable, Faisable, Abordable, Durable, Sûr).
- L'alimentation de remplacement dès la naissance avec les aliments de substitution qui respecte les critères AFADS.

1.3.5. Evaluation de la PTME en Côte d'Ivoire

En Côte d'Ivoire, une évaluation annuelle des sites de PTME est faite et permet de mesurer et d'analyser la mise en œuvre des programmes de PTME. Dans les nouveaux sites de PTME nouvellement opérationnels, une revue des activités est faite six mois après le démarrage des activités pour vérifier si le processus se déroule bien. Pour les nouveaux districts intégrant l'approche district, l'évaluation sur l'atteinte des objectifs sera programmée après 18 mois d'activités. Ainsi, selon les données du PNPEC, 662 525 femmes enceintes ont été vues au cours de leur première CPN en Côte d'Ivoire en 2008. Parmi ces femmes :

- 39,5% (261 544/662 525) ont eu une proposition de test VIH,
- 34,7% (230 159/662 525) ont été dépistées,
- 5,5% (12 718/230 159) étaient infectées par le VIH,
- 62,4% (7941/ 12718) ont reçu un traitement antirétroviral.

Si l'on rapporte ces chiffres au nombre estimé de grossesses en 2008, seulement 66,3% (662 525/1 000 000) des femmes enceintes ont été vues en CPN et 23,0% (230 159/1 000 000) des femmes ont été dépistées pour le VIH en Côte d'Ivoire en 2008

L'évaluation des activités de PTME est également le fait de missions techniques régulières d'équipes d'experts de l'OMS, de l'UNICEF, des CDC (Center for Diseases Control) et de l'USAID (United States Agency for International Development) pour appuyer l'accélération du passage à l'échelle de la PTME.

J'ai pu au sein de notre équipe participer à une enquête dénommée « PEARL » (PMTCT Effectiveness in Africa : Research and Linkages to Care) financée par les CDC américains via l'Université d'Alabama pour une évaluation plus directe et scientifiques des activités de PTME. Il s'agit d'une enquête de séro-surveillance anonyme non corrélée qui s'est déroulée en Côte d'Ivoire, mais aussi au Cameroun, en Afrique du Sud et en Zambie. L'objectif était d'estimer la prévalence du VIH chez les femmes enceintes et de mesurer en même temps la prise effective de prophylaxie antirétrovirale chez les femmes dépistées infectées par le VIH par le prélèvement systématique et l'analyse de sang du

cordon ombilical en salle d'accouchement. La molécule dont la présence était recherchée par des techniques pharmacologiques adaptées était la NVP.

Je détaillerai ci-dessous les deux dernières approches évaluatives.

1.3.5.1. Analyse des missions conjointes

Trois missions conjointes ont été réalisées en Côte d'Ivoire. Les deux précédentes en 2005 et en 2007 et la dernière s'est tenue du 14 au 17 septembre 2008. A cette dernière mission conjointe, des forces et des faiblesses ont été identifiées et ont permis de faire des recommandations.

Nous reprenons en dessous en les résumant les principaux éléments du diagnostic porté en 2008 (**Communication personnelle du PNPEC**).

Forces et opportunités

- L'existence d'un engagement politique au plus haut niveau du gouvernement,
- Le PNPEC est reconnu par l'ensemble des partenaires et les entités gouvernementales comme le point d'ancrage institutionnel de la PTME,
- Le PNPEC bénéficie de la caution morale du ministère de la santé et de la couverture hiérarchique de la direction de la santé communautaire et de la direction générale de la santé,
- Le PNPEC dispose d'un budget de fonctionnement alloué par l'état de Côte d'Ivoire qui marque ainsi sa souveraineté et son engagement à adresser la question de la TME,
- Les partenaires disposent de financements importants affectés à la PTME pour appuyer le PNPEC,
- Le PNPEC est représenté par les Directeurs Régionaux de la Santé dans les différentes zones du pays,
- Le PNPEC peut agir sur l'ensemble du territoire national à travers les districts sanitaires qui constituent pour l'ensemble des programmes de santé, son niveau opérationnel,
- L'existence d'une équipe technique au PNPEC et des équipes cadres de districts pour la coordination et la mise en œuvre des activités de la PTME permettant une supervision et un monitoring de ces activités et une planification régulière de leur évaluation,
- L'introduction de la PTME dans la formation des agents de santé (formation de base et formation continue) pour garantir l'intégration de la PTME au PMA

- L'intégration des activités de prise en charge des patients (PECP) avec celles de la PTME aboutissant au concept de PTME/PECP.

Faiblesses et contraintes

Au niveau du PNPEC

- Les principales faiblesses du PNPEC qui ont été évoquées par les experts internationaux sont :
- L'insuffisance d'organisation du PNPEC,
- L'insuffisance de dialogue et d'ouverture entre le PNPEC et les autres programmes de santé en charge de la survie de la mère et de l'enfant,
- La mise en œuvre non intégrale du paquet d'activités de PTME/PECP dans les districts,
- L'insuffisance voire l'absence de leadership de la part du PNPEC pour regrouper les opérateurs et les partenaires financiers dans le cadre de la coordination,
- L'absence de vulgarisation des directives régulièrement actualisées et des plans stratégiques,
- L'insuffisance de définition des missions, attributions et descriptions de tâches au sein du service de PTME/PECP,
- Le PNPEC assure officiellement le secrétariat de la cellule mère-enfant mais depuis plus d'un an, les réunions ne se tiennent plus parce qu'elles ne sont pas convoquées,
- Le PNPEC n'a organisé qu'un seul cycle de supervision des activités de PTME/PECP en quatre ans, il n'y a pas non plus de réunion-bilan des activités avec les districts.

Au niveau des partenaires techniques et financiers

- Manque de coordination entre les partenaires et entre les partenaires et la partie nationale, bien qu'ils aient conjointement élaboré le plan de passage à échelle
- Passage à échelle suivant une approche « projet » au lieu d'adopter une approche systémique et normative comme l'approche « district »,
- Retard dans la mise à disposition des moyens par rapport au chronogramme d'activités,
- Insuffisance de la coordination programmatique et d'intégration des activités dans le système de santé,

Au niveau des districts et des prestataires

- Insuffisance de formation des directeurs départementaux aux approches de la PTME/PECP,
- Retard dans la formation des acteurs prestataires,
- Absence de pool d'experts formateurs locaux,
- Insuffisance de la logistique pour la supervision,
- Insuffisance des ressources financières du district (budget d'état non décaissé),

- Manque d'appropriation de la PTME/PECP par les équipes du district,
- Insuffisance d'intégration des activités PTEM/PECP dans la PMA en pratique quotidienne,
- Non-exécution des recommandations édictées par le PNPEC,
- Rupture fréquente des intrants au niveau des sites,
- Non implication effective des agents de santé et des directeurs départementaux qui perçoivent les activités PTME/PECP comme supplémentaires,

Recommandations

L'équipe d'experts internationaux qui s'est rendue en Côte d'Ivoire a formulé des recommandations relativement précises qui peuvent être résumées comme suit :

Au niveau central et du PNPEC

- Restructurer le PNPEC pour qu'il puisse répondre aux défis posés par la problématique du VIH-SIDA en général et de la PTME/PECP en particulier,
- Elaborer et valider un cahier de charge pour le Directeur Coordonnateur et les chefs de service du programme,
- Elaborer les fiches de description de postes et une description claire des tâches qui permettent de dégager le profil des personnes indiquées pour relever les défis du PNPEC,
- Recruter les Chefs de service tout comme le Directeur Coordonnateur par appel à candidature et dans la transparence,
- Réactiver la cellule mère-enfant et lui octroyer les moyens nécessaires pour jouer son rôle consultatif et technique,
- Développer un système dynamique et opérationnel de coordination des activités par le PNPEC,
- Renforcer les capacités du PNPEC dans le domaine de la supervision et la coordination,
- Mettre en place un cadre normatif national du passage à échelle de la PTME/PECP,
- Créer un système de coopération entre les différents programmes qui ont en charge les activités en rapport avec la santé maternelle et infantile, et instaurer un cadre de coordination avec les partenaires techniques et financiers,
- Donner la place qu'il mérite au district dans l'opérationnalisation des activités de PTME/PECP c'est-à-dire renforcer les capacités institutionnelles et matérielles des districts,
- Renforcer les capacités du PNPEC à travers une réelle dynamisation du service PTME/PECP

Au niveau des partenaires techniques

- Mobiliser les ressources pour répondre aux besoins financiers du passage à échelle,

- S'inscrire dans la vision stratégique de la partie nationale en adoptant l'approche district comme le processus de référence d'implantation des sites PTME et de PECP,
- Mettre en place un cadre de coordination entre partenaires et entre partenaires et les institutions nationales,
- Créer un cadre officiel d'intervention décrivant le processus et les démarches à suivre pour les partenaires de mise en œuvre et le diffuser largement afin que tous s'imprègnent du modèle retenu par la partie nationale et se l'approprient,
- Institutionnaliser les activités de PTME dans tous les districts et dans tous les centres de santé afin de ne pas laisser aux populations, le choix de se rendre dans un établissement où l'on ne mène pas ces activités.

Au niveau des Directeurs Départementaux et des prestataires

- Mettre en œuvre le PMA en incluant en routine la composante PTME/PECP,
- Impliquer les communautés dans la mise en œuvre des activités de PTME/PEPC afin de réduire la stigmatisation et de promouvoir la dédramatisation du VIH/SIDA,
- Impliquer la communauté dans la mise en œuvre des activités PTME/PECP afin de réduire la stigmatisation toujours présente.

1.3.5.2. L'enquête PEARL

En Côte d'Ivoire, cette enquête a été réalisée de novembre 2007 à septembre 2008 dans dix sites PTME tirés au sort parmi les centres anténataux où il existe des sites de PTME. L'objectif de cette étude était d'estimer la prévalence du VIH chez les femmes enceintes et de mesurer la prise effective de la prophylaxie antirétrovirale chez les femmes dépistées infectées par le VIH selon un principe de mesure de l'efficacité sur ce terrain de la PTME conceptualisé dans une publication en 2008 (68) et déjà expérimenté à petite échelle en Zambie.

Cette enquête a montré sur les 9650 femmes qui ont accouché dans les dix centres de santé que:

- 98,1% (9463/9650) des femmes ont réalisé au moins une CPN (trois CPN en moyenne) ;
- 60,5% (5722/9463) des femmes ont eu une proposition de test VIH ;
- 87,4% (5001/5722) des femmes ont accepté de faire le test ;
- 94,3% (4715/5001) des femmes ont accepté de recevoir leur résultat.

La prévalence du VIH chez ces femmes enceintes était de 5,9% (570/9650) à partir du prélèvement systématique du sang du cordon ombilical réalisé chez toutes les femmes en salle d'accouchement. Sur

les 570 femmes enceintes infectées par le VIH ainsi dépistées, 27,2% ont ingéré la NVP si on se réfère au résultat de l'analyse pharmacologique.

Cette étude a permis de mieux appréhender la cascade des activités PTME et d'identifier ainsi les différents obstacles rencontrés sur le terrain. Ce point fera partie de notre discussion au chapitre 4.

1.4. Synthèse sur la PTME jusqu'à l'ère des multithérapies antirétrovirales

Il est évident par la revue que nous avons présentée de manière relativement chronologique que de nombreux progrès ont été réalisés dans la PTME, lesquels ont permis de proposer une réduction significative du taux de TME à toute femme enceinte vivant avec le VIH et prise en charge dans les conditions usuelles en Afrique sub-saharienne. Cependant, les taux de transmission étaient encore relativement élevés, compris entre 5% et 12% tant qu'on restait à l'utilisation des régimes courts à base de ZDV, NVP ou de leur association. Ainsi, dans le souci de réduire davantage ce taux de TME, l'OMS a recommandé en 2004, l'utilisation de la MARV à base d'un INNRT chez les femmes enceintes éligibles au traitement antirétroviral. Cette recommandation soulève un certain nombre de questions :

- La réponse à cette MARV contenant un INNRT chez les femmes qui ont reçu au cours d'une grossesse antérieure des régimes courts d'antirétroviraux à base de NVPmd pour la PTME est-elle la même que chez les femmes n'ayant pas été préalablement exposées à des régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME ?
- Ces recommandations permettent-elles d'obtenir chez les femmes éligibles au traitement antirétroviral des niveaux bas de taux de TME, y compris chez les femmes qui allaitent leurs enfants ?
- Chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral, quel est le taux de TME péri et postnatal et résiduel ?
- Quelle est la tolérance de la MARV au cours de la grossesse ?
- Quelles sont les questions non résolues en matière de recherche ?

De plus, dans le cas particulier de la Côte d'Ivoire, les obstacles à une mauvaise couverture antirétrovirale des femmes enceintes sont indéniables et méritent d'être étudiés pour proposer des solutions adaptées.

Nous essayerons d'apporter des éléments de réponse à l'ensemble de ces questions posées au cours des chapitres suivants.

Chapitre II

**Réponse maternelle aux multithérapies antirétrovirales après
exposition à des régimes courts de PTME**

2. Réponse maternelle aux multithérapies antirétrovirales après exposition à des régimes courts de PTME

2.1. Position du problème

Jusqu'en 2004 dans les pays à ressources limitées, la PTME se faisait uniquement avec des régimes courts ou ultracourts d'antirétroviraux (9-13, 26, 69). Trois molécules étaient utilisées pour cette PTME, soit seules (ZDV ou NVP en monodose [NVPmd]) (9, 10, 12, 13)] soit en combinaison (ZDV et NVPmd ou ZDV et 3TC) (9, 11, 69) ou (ZDV+3TC+NVPmd) (9).

Depuis l'essai HIVNET 012, la névirapine monodose, administrée aux femmes enceintes quelque soit leur état immunitaire au moment du travail et aux nouveau-nés dans les 72 heures après leur naissance, est devenue la molécule de référence en Afrique et en Asie (9, 10, 26, 69) à cause de son efficacité, sa facilité d'administration et de son faible coût. Cependant, des études ont démontré que 15% à 70% des femmes infectées par le VIH développaient des mutations de résistance à la névirapine (NVP) quatre semaines après son utilisation en monodose pour la PTME (15-19, 70). D'autres études ont montré que l'administration du Combivir® pendant trois à sept jours après l'accouchement permettrait de réduire de façon significative la survenue des mutations de résistance virale de 33% à 1% en Côte d'Ivoire (17) et de 50% à 12% en Afrique du Sud (71). De même, avec l'exposition durant la grossesse au 3TC donné toujours en association avec la ZDV, des mutations de résistance virale au 3TC peuvent être observées chez les femmes. La fréquence de ces mutations est de l'ordre de 8% à 39% chez ces femmes quatre à semaines après leur exposition (17, 20, 72).

Depuis 2004, l'OMS recommande de donner une MARV composée de deux INRTs et d'un INNRT dans les pays à ressources limitées en que traitement de première ligne pour les adultes (73, 74). Ainsi dans ces régions, la MARV contient presque toujours le 3TC et la NVP ou l'efavirenz (EFV). Il était donc important de savoir si l'exposition antérieure à la NVPmd et/ou au 3TC initiés pour la PTME et la survenue de mutations de résistance virale à ces molécules qui en était la conséquence pourraient compromettre, chez la mère et l'enfant, l'efficacité ultérieure de cette MARV.

Trois études antérieures à la notre, réalisées en Thaïlande, en Afrique du Sud et au Botswana, ont comparé la réponse immunologique et virologique à six, 12 mois et 24 mois chez les femmes exposées à la NVPmd par rapport aux femmes non exposées traités ultérieurement par une MARV (75, 76, 77). Une quatrième étude menée en Zambie et pour laquelle aucune donnée virologique n'était disponible, aucune différence de réponse immunologique n'était constatée en fonction de l'exposition antérieure à la NVPmd (78). Enfin, aucune étude n'avait étudié la relation entre la survenue de mutations de résistance au 3TC et la réponse ultérieure à la MARV contenant le 3TC.

Notre objectif était donc d'étudier l'association entre la survenue de mutations de résistance au 3TC ou à la NVP après exposition pour la PTME et la réponse virologique et immunologique ultérieure à la MARV contenant le 3TC et la NVP. J'ai conçu le protocole, extrait les données existantes dans les cohortes permettant d'étudier cette question, recueilli et validé sur le terrain les données complémentaires qui étaient nécessaires, procédé à l'analyse et à la rédaction des résumés de communication (Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections en 2007 et International Conference on AIDS and STIs in Africa en 2008), puis des deux manuscrits dont je suis en premier et en deuxième auteur.

2.2. Principaux résultats

Au total, 247 femmes ont été incluses dans cette étude, 109 femmes non exposées, 52 femmes exposées à la combinaison ZDV/NVPmd et 86 femmes exposées à la combinaison ZDV/3TC/NVPmd. Le délai médian entre l'exposition au 3TC ou la NVP et l'initiation de la MARV était respectivement de 22 mois (10-16) et de 15 mois (9-21). Les taux de mutations de résistance au 3TC détectées chez les femmes exposées à la combinaison ZDV/3TC/NVPmd à la 4^{ème} semaine postpartum étaient de 15,1 % et les taux de mutations de résistance à la NVP détectées à la 4^{ème} semaine étaient de 17,1% chez toutes les femmes exposées à la NVPmd (38,1% après exposition à la combinaison ZDV/NVPmd et 4,3% après exposition à la combinaison ZDV/3TC/NVPmd en antepartum, suivie d'une couverture maternelle de trois jours par le Combivir® à partir de l'accouchement).

Après 12 mois de MARV, 19,2% des femmes étaient en échec virologique avec un seuil de charge virale plasmatique à 500 copies/mL : 14,0% chez les femmes non exposées, 20,8% chez les femmes exposées à la combinaison ZDV/NVPmd et 24,4% chez les femmes exposées à la combinaison ZDV/3TC/NVPmd ; par ailleurs, 11,1% des femmes étaient en échec immunologique défini comme une chute des lymphocytes CD4 de 30% par rapport au pic durant la MARV en l'absence d'une autre infection concomitante pouvant expliquer une baisse transitoire : 7,3% chez les femmes non exposées, 13,5% chez les femmes exposées à la combinaison ZDV/NVPmd et 12,8% chez les femmes exposées à la combinaison ZDV/3TC/NVPmd. Deux facteurs étaient associés à une mauvaise réponse virologique : les mutations de résistance au 3TC détectées à la 4^{ème} semaine après l'exposition (odds ratio ajusté : 6,9 ; IC à 95% 1,1-42,9) et la mauvaise adhérence définie comme la prise de la moitié, de très peu ou d'aucun médicament durant les sept derniers jours précédant la visite (odds ratio ajusté : 12,7, IC à 95% 3,0-53,9). Les mutations de résistance à la NVP détectées à la 4^{ème} semaine après l'exposition n'était pas associée à une mauvaise réponse virologique (odds ratio ajusté : 1,77 IC à 95% 0,48-6,48).

Après 36 mois de MARV, le gain médian de lymphocytes CD4 était de 359 cellules/mm³ (210-466) chez les 200 femmes dont les lymphocytes CD4 étaient disponibles : +359 cellules/mm³ (222-491) chez les femmes non exposées, +366 cellules/mm³ (174-461) chez les femmes avec les mutations de résistance à la NVP détectées à la 4^{ème} semaine après l'exposition et +230 cellules/mm³ (130-403) chez les femmes avec des mutations de résistance virale au 3TC détectées à la 4^{ème} semaine après l'exposition. Dans le modèle de Cox multivariable, le seul factor associé à l'échec immunologique, définie comme une chute des lymphocytes CD4 de 50% par rapport au pic durant la MARV en l'absence d'une autre infection concomitante pouvant expliquer une baisse transitoire ou le retour des lymphocytes CD4 à leur niveau de prétraitement ou en dessous, était également une mauvaise adhérence définie comme la prise de la moitié, de très peu ou d'aucun médicament durant les sept derniers jours précédant toutes les visites régulières de six mois (HR ajusté : 2,61 IC à 95% 1,43-4,74), ajusté sur les mutations de résistance virale et l'exposition à la NVP ou au 3TC, les lymphocytes CD4, l'âge maternel, le stade clinique de l'OMS et le taux d'hémoglobine à la mise sous MARV.

**Maternal 12-month Response to Antiretroviral
Therapy following Prevention of Mother-to-Child
Transmission of HIV Type 1, Ivory Coast 2003-2006**

Clin Infect Dis 2008; 46:611-621

Maternal 12-Month Response to Antiretroviral Therapy following Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV Type 1, Ivory Coast, 2003–2006

Patrick A. Coffie,^{1,2,4} Didier K. Ekouevi,^{1,2,4} Marie-Laure Chaix,³ Besigin Tonwe-Gold,^{2,5} Amani-Bosse Clarisse,^{4,5} Renaud Becquet,^{1,2} Ida Viho,² Therese N'dri-Yoman,^{4,5} Valérie Leroy,^{1,2} Elaine J. Abrams,⁶ Christine Rouzioux,³ and François Dabis^{1,2}

¹Unité Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale 593 and ²Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement, Université Victor Segalen, Bordeaux, and ³Laboratoire de Virologie, Centre Hospitalier Universitaire Necker Enfants Malades and EA MRT 3620, Université René Descartes, Paris, France; ⁴Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 1201/1202 Ditrane Plus Project, PACCI Collaboration, and ⁵Mother-to-Child Transmission (MTCT)-Plus Programme, ACONDA, Abidjan, Ivory Coast; and ⁶MTCT-Plus Initiative, International Center for AIDS Care and Treatment Programs, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York

(See the editorial commentary by Gray on pages 622–4)

Objective. Our aim was to study the response to antiretroviral treatment among women exposed to single-dose nevirapine (NVP) and/or short-course zidovudine (ZDV; with or without lamivudine [3TC]) for the prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Methods. All HIV type 1–infected women who initiated antiretroviral treatment with stavudine or ZDV, 3TC, and NVP or efavirenz were eligible for the MTCT-Plus program in Abidjan, Ivory Coast. Exposed women had received either single-dose NVP alone or short-course ZDV (with or without 3TC) plus single-dose NVP during previous pregnancy. Genotypic resistance testing was performed at week 4 after delivery. Virologic failure was defined as a plasma HIV RNA level >500 copies/mL 12 months after initiation of antiretroviral treatment.

Results. Among 247 women who received antiretroviral treatment, 109 (44%) were unexposed; 81 had received short-course ZDV with 3TC, as well as single-dose NVP; 5 had received short-course ZDV plus 3TC; 50 had received short-course ZDV plus single-dose NVP; and 2 had received single-dose NVP alone. No ZDV mutation was detected in the 115 women whose specimens were available for genotypic testing; 11 (15.1%) of 73 women with 3TC exposure who were tested after delivery had 3TC resistance mutations. Three (4.3%) of 69 women exposed to short-course ZDV and 3TC plus single-dose NVP and 16 (38.1%) of 42 women exposed to short-course ZDV plus single-dose NVP had NVP resistance mutations. Antiretroviral treatment was initiated a median of 21 months after the intervention to prevent mother-to-child HIV transmission (median CD4⁺ T lymphocyte count, 188 cells/mm³). Month 12 virologic failure was identified in 42 (19.2%) of 219 women for whom data were available, and multivariate analysis revealed that it was associated with poor adherence to treatment (adjusted odds ratio [aOR], 12.7; 95% confidence interval [CI], 3.0–53.9), postpartum 3TC resistance mutations (aOR, 6.9; 95% CI, 1.1–42.9), and a baseline CD4⁺ T lymphocyte count <200 cells/mm³ (aOR, 0.3; 95% CI, 0.2–0.8). NVP resistance was not associated with virological failure (aOR, 1.8; 95% CI, 0.5–6.5).

Conclusions. Our study found that poor adherence and 3TC resistance acquired after the intervention to prevent mother-to-child transmission of HIV infection were associated with virologic failure in women who initiated antiretroviral treatment.

Mother-to-child transmission (MTCT) is the primary

source of HIV-1 disease in children, with 1100 newly acquired infections every day in Africa [1, 2]. Noticeable progress has been made to develop programs to prevent MTCT, as determined by clinical trial findings [3–10].

Received 10 July 2007; accepted 9 October 2007; electronically published 15 January 2008.

Reprints or correspondence: Dr. Didier Koumavi Ekouevi, Programme PAC-CI, CHU de Treichville, USAC Extension, 18 BP 1954 Abidjan 18, Côte d'Ivoire (ekouevi@aviso.ci).

Clinical Infectious Diseases 2008;46:611–21

© 2008 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2008/4604-0021\$15.00

DOI: 10.1086/526780

Presented in part: 3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 24–27 July 2005 (abstract Mo0a0203); and 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, California, 25–28 February 2007 (late breaker abstract M1004).

A single-dose of nevirapine (NVP) administered around the time of delivery/birth to women/neonates is the most commonly used regimen, with good relative efficacy [5, 9–11], ease of administration, and low cost. This regimen has been endorsed by the World Health Organization (WHO) since 2001, but the most recent international guidelines recommend either the use of antiretroviral treatment with a combination of 3 drugs (usually including NVP) for pregnant women in need of treatment for their own health or the administration of short-course zidovudine (ZDV) followed by single-dose NVP during labor, as well as a 7-day postpartum short course of ZDV and lamivudine (3TC) if antiretroviral treatment is not yet indicated [1].

Single-dose NVP induces viral resistance mutations to non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs), the rate of which frequency varies from 15% to 67% at 4–6 weeks after delivery in women who receive single-dose NVP alone or after short-course ZDV for prevention of MTCT [12–16]. Thus, the relevant clinical question is whether these drug-resistant viruses have an impact on future treatment options for the mother and child when an NNRTI-based antiretroviral treatment is subsequently initiated. Two studies (from Thailand and Botswana) found a poorer 6-month virologic response to antiretroviral treatment when the interval between exposure to single-dose NVP and initiation of antiretroviral treatment was <6 months [17, 18]. Also, postpartum administration of ZDV plus 3TC for 3 or 7 days after administration of single-dose NVP was found to reduce the frequency of NNRTI viral resistance mutations from 33% to 1% in Ivory Coast [14] and from 50% to 12% in South Africa [19], with unknown effects on antiretroviral treatment response.

Short-course 3TC is always used in combination with short-course ZDV [8, 10], and administration of these agents leads to a moderate rate of 3TC resistance mutations (estimated to be 8%–12% after 2 months) [14, 20]; administration of short-course ZDV and 3TC plus single-dose NVP was found to yield a low rate of perinatal HIV-1 transmission (4.7%) in Ivory Coast [10]. At present, to our knowledge, there are no published data regarding the impact of 3TC viral resistance mutations acquired in MTCT prevention programs on the efficacy of subsequent antiretroviral treatment, which, in resource-limited settings, usually includes 3TC in the first-line regimens [1]. We studied factors related to the 12-month immunologic and virologic responses to antiretroviral treatment in women who had previously been exposed to single-dose NVP and/or to short-course ZDV (with or without 3TC) for the prevention of MTCT.

METHODS

Study design and setting. A prospective cohort study was conducted in Abidjan, Ivory Coast, during the period August 2003 through September 2006 among the women registered in

the MTCT-Plus program, which was built on existing MTCT prevention services and which provides HIV-1–infected women, their partners, and their children with holistic family care and unrestricted access to antiretroviral treatment [21].

Patients. HIV-1–infected women were included in this study if (1) they initiated antiretroviral treatment in accordance with the following eligibility criteria: disease of WHO stage 2 (until December 2004) or stage 3 plus a CD4⁺ T lymphocyte count <350 cells/mm³, stage 4 disease regardless of CD4⁺ T lymphocyte count, or a CD4⁺ T lymphocyte count <200 cells/mm³; (2) they had ≥1 prior pregnancy; and (3) they initiated an NNRTI-based antiretroviral treatment before 30 September 2005. The unexposed women never received any treatment for prevention of MTCT or for their own health (group 1). The exposed women received single-dose NVP for prevention of MTCT, either alone during labor or after receipt of short-course ZDV, starting after week 36 of gestation (group 2), or they received short-course ZDV plus 3TC, which was initiated at week 32 of gestation and continued until 3 days after delivery (group 3). These MTCT-prevention regimens of validated efficacy had been introduced sequentially in this population [10].

Ethics aspects. The exposed women were previously part of the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 1201/1202 Ditrane Plus project. This study was approved by the Institutional Review Board of the ANRS (Paris) and by the National Ethics Committee of Ivory Coast (Abidjan). All women were subsequently enrolled in the MTCT-Plus program. As an HIV-1 care and treatment program, the MTCT-Plus Initiative was exempted from review by the Columbia University Institutional Review Board (New York).

Inclusion and follow-up. Sociodemographic, clinical, and biological characteristics were recorded at antiretroviral treatment enrollment visit. Data on clinical signs and symptoms, drug intake, and drug tolerance were collected during weekly follow-up visits for the first 2 months and during visits every month subsequently. Patients were asked to self-report their pill intake during the previous 7 days for the visits scheduled at months 6 and 12. Adherence was considered to be poor if the patient took only one-half, few, or none of the pills during the period. CD4⁺ T lymphocyte counts were measured by a dual-platform flow cytometry technique with an automated blood cell counter (MaxM; BeckmanCoulter) at the screening visit and 6 and 12 months after initiation of antiretroviral treatment. For women who had frozen samples routinely collected at the screening visit and 6 and 12 months after the initiation of antiretroviral treatment, plasma HIV-1 RNA levels were quantified with the ANRS-approved real-time RT-PCR assay [22]; the threshold of the assay was 2.7 log₁₀ copies/mL (500 copies/mL) using 200 μL of plasma. At each visit, data on severe clinical events and laboratory abnormalities were recorded, in

accordance with the internationally validated ANRS table for grading severity of adult adverse events [23].

HIV-1 genotypic resistance tests. A genotypic resistance test was performed for exposed women with available samples at week 4 after delivery. The HIV-1 reverse-transcriptase genes were amplified from plasma HIV-1 RNA and were sequenced (bulk sequencing) using the ANRS consensus technique [24]. Drug resistance was defined in accordance with the 2006 ANRS HIV-1 genotypic resistance interpretation algorithm [25]. Resistance was subsequently investigated 12 months after initiation of antiretroviral treatment in those who had experienced virologic failure.

Outcomes. Three outcomes were considered after 12 months of NNRTI-based antiretroviral treatment: (1) immunologic failure, which was defined as a >30% decrease from the peak CD4⁺ T lymphocyte count during antiretroviral treatment; (2) virologic failure, which was defined as a plasma HIV-1 RNA level >500 copies/mL; and (3) overall failure, defined as a worsening of disease (according to the WHO stage), death after ≥3 months of treatment, or immunologic or virologic failure.

Statistical analysis. Group comparisons were performed using Student's *t* test, nonparametric Mann-Whitney *U* test, or analysis of variance for continuous variables and using the χ^2 test for trend or Fisher's exact test for categorical variables. Univariable and multivariable logistic regression analyses were performed with a stepwise-descending selection procedure to identify factors associated with treatment failure. The main variables of interest—viral resistance to NVP or to 3TC at week 4 after delivery—were forced in all models, as were CD4⁺ T lymphocyte count and WHO clinical stage at the time of initiation of antiretroviral treatment [26]. Adjusted ORs (aORs) and 95% CIs are reported, and *P* values are 2-sided. All analyses were performed on an intent-to-treat basis with SAS software, version 9.1 (SAS Institute).

RESULTS

Study population. From August 2003 through September 2005, a total of 247 women initiated antiretroviral treatment that contained 3TC plus either NVP or efavirenz (figure 1). The median age of the women at the time that they initiated antiretroviral treatment was 28 years (interquartile range, 25–32 years), and the median CD4⁺ T lymphocyte count was 188 cells/mm³ (interquartile range, 126–264 cells/mm³). Overall, 28 women (11.3%) had WHO clinical stage 1 disease, 110 (44.5%) had stage 2 disease, 96 (38.9%) had stage 3 disease, and 13 (5.3%) had stage 4 disease. A total of 109 women (44.1%) had never been exposed to MTCT prevention programs (group 1), and 138 (55.9%) had been exposed to such programs. Of the women in the latter category, 50 had received short-course ZDV plus single-dose NVP treatment, and 2 had received single-dose

NVP treatment alone (group 2); 81 had received short-course ZDV and 3TC plus single-dose NVP, and 5 had received short-course ZDV plus 3TC alone (group 3). The baseline characteristics of these women are summarized in table 1 and were comparable among groups, except that the women in group 2 had more advanced HIV-1 disease (as indicated by WHO stage) and had a higher median viral load.

Antiretroviral therapy. The first-line antiretroviral treatment regimen was ZDV, 3TC, and NVP for 234 women (94.7%); stavudine, 3TC, and NVP for 7 women (2.8%); ZDV, 3TC, and efavirenz for 5 women (2.1%); and stavudine, 3TC, and efavirenz for 1 woman (0.4%). Cotrimoxazole was prescribed to 239 women (97%). The median interval between exposure to single-dose NVP and initiation of antiretroviral treatment was 21 months (interquartile range, 13–26 months); it was 28 months (interquartile range, 24–35 months) for group 2 and 15 months (interquartile range, 9–21 months) for group 3 (*P* < .001). The median duration of MTCT prevention-associated exposure to 3TC was 54 days (interquartile range, 37–64 days), and the median interval between exposure and initiation of antiretroviral treatment was 22 months (interquartile range, 10–16 months).

Viral resistance mutations after prevention of MTCT. Among the 86 3TC-exposed women, 73 were tested for resistance mutations at 4 weeks after delivery, and 11 (15.1%; 95% CI, 7.8%–25.4%) had detectable 3TC resistance mutations. Among the 133 single-dose NVP-exposed women, 111 were tested at week 4 after delivery, and 19 (17.1%) had detectable NVP resistance mutations (4.3% [95% CI, 0.9%–12.2%] in group 3 and 38.1% [95% CI, 23.6%–54.4%] in group 2). Overall resistance mutations are listed in table 2. 3TC and NVP resistance mutations were both detected in 3 women. No cases of resistance to ZDV were detected.

Follow-up of the patients. By month 12 of follow-up, 3 women (1.2%) were lost to follow-up, 7 (2.8%) stopped taking antiretroviral treatment at their own request, and 9 (3.6%) died (figure 1). All of the deaths occurred >3 months after the initiation of antiretroviral treatment. Forty-six serious adverse events were reported among 39 women. This led to a switch from an NNRTI drug to a protease inhibitor for 15 women (because of grade 3 mucocutaneous lesions in 13 women, grade 4 liver toxicity in 1 woman, and grade 4 neuropathy in 1 woman) or to abacavir (because of grade 3 liver toxicity in 1 woman). Two women also switched from an NNRTI to a protease inhibitor because of immunologic failure. Overall, 88% of women declared that they took almost all or all of the prescribed doses in the 7 days before the scheduled visits at months 6 and 12 (*P* = .83 for unexposed vs. exposed groups).

Clinical, immunologic, and virologic failure. Among the 235 women who were alive at month 12 of follow-up, 13 (5.5%) presented with a worsening of WHO stage. For 4 women, this

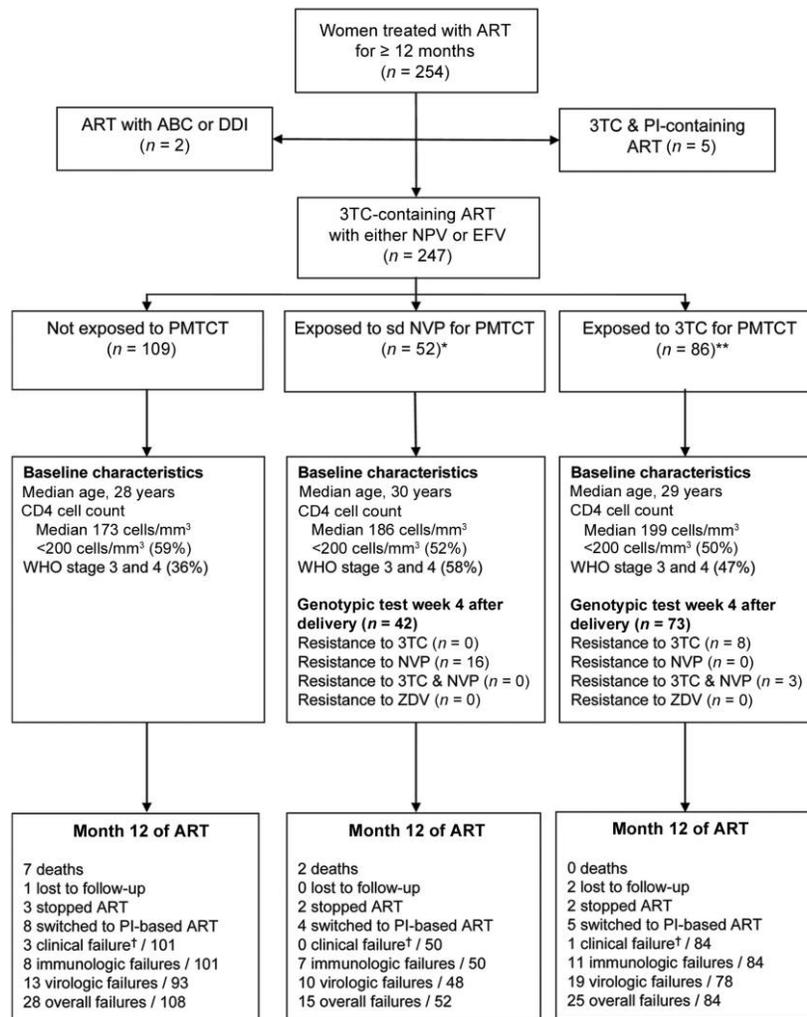


Figure 1. Study profile. ABC, abacavir; ART, antiretroviral therapy; DDI, didanosine; EFV, efavirenz; NVP, nevirapine; PMTCT, prevention of mother-to-child transmission of HIV-1; PI, protease inhibitor; 3TC, lamivudine. Denominators denote the number of patients for whom data were analyzed. *Fifty recipients of short-course ZDV plus single-dose NVP and 2 recipients of short-course ZDV only. **Eighty-one recipients of short-course ZDV plus 3TC and single-dose NVP and 5 recipients of short-course ZDV plus 3TC alone. †Defined as a worsening of World Health Organization clinical stage between 3 and 12 months of ART.

worsening occurred ≥ 3 months after initiation of antiretroviral treatment (figure 1).

Twenty-six women (11.1%) experienced immunologic failure after 12 months of antiretroviral treatment. No differences were found with regard to presence or absence of NVP resistance mutations ($P = .08$, by test for trend) or 3TC resistance mutations ($P = .23$, by test for trend) at week 4 after delivery (figure 2). The median increase in the absolute CD4⁺ T lymphocyte count was 238 cells/mm³ overall (interquartile range, 129–346 cells/mm³); the increase was 230 cells/mm³ (interquartile range, 124–342 cells/mm³) for 19 women with NVP resistance mutations and 184 cells/mm³ (interquartile range, 129–264 cells/mm³) for 11 women with 3TC resistance mutations.

After 12 months of antiretroviral treatment, 219 (93.2%) of 235 women had a plasma sample available for measurement of the HIV-1 RNA level. Forty-two (19.2%) of these women had experienced virologic failure. Virologic failure did not differ on the basis of presence or absence of NVP resistance mutations at week 4 after delivery ($P = .24$, by test for trend) (figure 2). The frequency of virologic failure was higher among women exposed to 3TC who had viral resistance mutations at week 4 after delivery (50%), compared with women exposed to 3TC who did not have such viral resistance mutations (19.0%) and with women who were not exposed to 3TC (16.3%; $P = .04$) (figure 2).

Viral resistance at month 12. We performed 35 genotypic resistance tests among the 42 women who had experienced

Table 1. Baseline characteristics of HIV-1-infected women initiating a nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy (ART), according to previous exposure to programs to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 (MTCT), MTCT-Plus Program, Abidjan, Ivory Coast, 2003–2006.

Characteristic	Group 1 (n = 109)	Group 2 ^a (n = 52)	Group 3 ^b (n = 86)	Groups 2 and 3 ^b (n = 138)	P	
					Group 1 vs. groups 2 and 3	Comparison of all 3 groups
Age						
Median years (IQR)	28 (25–31)	30 (25–34)	29 (26–33)	30 (26–34)	.12	.30
>29 years	45 (41)	28 (54)	40 (47)	68 (49)	.21	.32
CD4⁺ T lymphocyte count						
Median cells/mm ³ (IQR)	173 (114–260)	186 (97–264)	199 (149–266)	193 (139–258)	.20	.23
<200 cells/mm ³	64 (59)	27 (52)	43 (50)	70 (51)	.21	.45
Plasma HIV-1 RNA level						
No. of patients with data	63	24	55	79		
Median log ₁₀ copies/mL (IQR)	5.5 (5.1–5.9)	5.6 (4.7–6.1)	5.1 (4.7–5.7)	5.2 (4.7–5.8)	.04	.03
>5 log ₁₀ copies/mL	48 (76)	15 (63)	33 (60)	48 (61)	.05	.15
Disease of WHO clinical stage 3 or 4	39 (36)	30 (58)	40 (47)	70 (51)	.02	.03
Gestity, median (IQR)	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)	.52	.80
Duration of exposure to 3TC						
Median days (IQR)	53.5 (37–64)	...		
<30 days	13 (15)	...		
Interval between exposure to 3TC and initiation of ART, median months (IQR)						
	22 (10–16)	...		
Interval between exposure to single-dose NVP and initiation of ART, median months (IQR)						
	...	28 (24–35)	15 (9–21)	21 (13–26)		

NOTE. Group 1 comprised unexposed women who never received any treatment for prevention of MTCT or for their own health; exposed women received single-dose nevirapine (NVP) for prevention of MTCT, either alone during labor or after receipt of short-course zidovudine, starting after week 36 of gestation (group 2), or they received short-course zidovudine and lamivudine, which were initiated at week 32 of gestation and continued until 3 days after delivery (group 3). IQR, interquartile range; WHO, World Health Organization.

^a Two women were exposed to single-dose NVP alone.

^b Five women were exposed to zidovudine plus 3TC, without exposure to single-dose NVP.

virologic failure by month 12. Eighteen (51.4%) of these women had at least 1 viral resistance mutation; 6 of the women had received short-course ZDV and 3TC plus single-dose NVP, 6 had received short-course ZDV plus single-dose NVP, 1 had received short-course ZDV and 3TC, and 5 had not been exposed to any antiretroviral therapy. The relationship between the resistance profile at week 4 after delivery in women who received MTCT-prevention treatment and experienced the occurrence of viral resistance mutations by month 12 of antiretroviral treatment are summarized in table 2. Neither NVP resistance nor 3TC resistance acquired after exposure to MTCT-prevention treatment was associated with the occurrence of detectable viral resistance mutations by month 12 of antiretroviral treatment (data not shown).

Factors associated with treatment failure. Multivariate analysis revealed that virologic failure was associated with poor self-reported adherence to treatment (aOR, 12.7; 95% CI, 3.0–53.9), 3TC resistance mutations at week 4 after delivery (aOR, 6.9; 95% CI, 1.1–42.9), and baseline CD4⁺ T lymphocyte count <200 cells/mm³ (aOR, 0.3; 95% CI, 0.2–0.8), after controlling for resistance mutations, exposure to NVP, maternal age, WHO clinical stage, and hemoglobinemia at baseline (table 3). 3TC-exposed women who did not develop resistance mutations after

delivery did not have an increased risk of virologic failure ($P = .11$ in adjusted analysis). Exposure to single-dose NVP was not associated with virologic failure (aOR, 1.8; 95% CI, 0.5–6.5 for NVP resistance mutations). Multivariable analysis revealed that poor adherence was the only factor significantly associated with immunologic failure (aOR, 12.3; 95% CI, 3.2–47.8) (table 4) and with overall failure (aOR, 25.89; 95% CI, 7.40–90.61) (data not shown). Neither 3TC resistance mutations nor NVP resistance mutations were associated with immunologic and overall failure at 12 months. No interaction was found between the main variables of interest (viral resistance to NVP and to 3TC) for all models. Results remained unchanged in terms of relation among the 3 outcomes and adherence, CD4⁺ T lymphocyte count, and NVP resistance/exposure when restricting the analyses to groups 1 and 2 (data not shown).

DISCUSSION

In this cohort from west Africa, where CRF02 virus is predominant [13, 14], 11.0% of women presented with immunologic failure and 19.2% with virologic failure 12 months after initiation of antiretroviral treatment that contained 3TC and

Table 2. Genotypic resistance test results at 4 weeks after delivery and after care for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (PMTCT) and occurrence of viral mutations at month 12 after commencement of antiretroviral therapy.

PMTCT regimen, patient	Resistance mutation(s)		First-line regimen	Month 12 data		
	NVP ^a	3TC ^b		Virologic failure	Viral mutations	Drug related to viral mutations
Short-course ZDV plus single-dose NVP						
1	K103N/K, Y181C/Y	...	ZDV, 3TC, NVP ^c
2	K103N/K, Y181Y/C	...	ZDV, 3TC, NVP	Yes	K03N, V108I	NVP, EFV
3	K103N/K, G190A/G	...	ZDV, 3TC, NVP
4	K103N, V106A	...	ZDV, 3TC, NVP
5	K101E/K, K103N/K	...	ZDV, 3TC, NVP	Yes	Absence of amplification	...
6	K103N/K, V106A/V	...	ZDV, 3TC, NVP
7	K103N/K, V106A/V	...	ZDV, 3TC, NVP
8	K103N/K, V106A/V	...	ZDV, 3TC, NVP ^d
9	K103N	...	ZDV, 3TC, NVP
10	V106A/V	...	ZDV, 3TC, EFV
11	K103N	...	ZDV, 3TC, NVP
12	K103N/K	...	ZDV, 3TC, NVP
13	K103N/K	...	ZDV, 3TC, NVP ^e
14	K103N/K	...	ZDV, 3TC, NVP	Yes	K103N, M184V, T215F	NVP, EFV, 3TC, ZDV, d4T
15	K103N/K	...	ZDV, 3TC, NVP
16	V106A	...	ZDV, 3TC, NVP	Yes	K103N/K, M184V, G190A/G	NVP, EFV, 3TC
Short-course ZDV plus 3TC and single-dose NVP						
17	K103N/K, Y181Y/C	M184M/V	ZDV, 3TC, NVP
18	K103N/K, 181Y	M184V	ZDV, 3TC, NVP ^f	Yes	Sample unavailable	...
19	K103N/K	M184M/V	ZDV, 3TC, NVP
20	...	M184M/V	ZDV, 3TC, NVP
21	...	M184M/V	ZDV, 3TC, NVP
22	...	M184V	ZDV, 3TC, NVP
23	...	M184M/V	d4T, 3TC, EFV	Yes	K103N, M184V, T215F	NVP, EFV, 3TC, d4T
24	...	M184M/V, V179I	ZDV, 3TC, NVP	Yes	No viral resistance mutation	...
25	...	M184M/V, V179I	ZDV, 3TC, NVP	Yes	K103N, V179I, M184V	NVP, EFV, 3TC
26	...	M184M/V, V179I	ZDV, 3TC, NVP	Yes	Absence of amplification	...
27	...	M184M/V, V108I/V	ZDV, 3TC, NVP

NOTE. d4T, stavudine; NVP: nevirapine; 3TC, lamivudine; ZDV, zidovudine.

^a Ten of 19 women had 2 NVP resistance mutations.

^b Four of 11 women had two 3TC resistance mutations.

^c Patient switched from ZDV to d4T because of grade 4 anemia.

^d Patient switched from NVP to nelfinavir because of grade 3 cutaneous lesions.

^e Patient switched from NVP to nelfinavir and from ZDV to d4T because of grade 3 cutaneous lesions and grade 4 anemia.

^f Switched from ZDV, 3TC, and NVP to didanosine, abacavir, and nelfinavir because of immunologic failure.

an NNRTI. NVP resistance after exposure to single-dose NVP treatment was associated with neither virologic nor immunologic failure at 12 months of NNRTI-based antiretroviral treatment in this population, among whom the median interval between exposure to MTCT-prevention treatment and initiation of antiretroviral treatment was 21 months. This result is consistent with the data reported from Thailand [17], Botswana [18], and Zambia [27]. In Thailand, no association was found regarding 6-month immunologic and virologic failure (plasma HIV-1 RNA level, >400 copies/mL) or a threshold HIV-1 RNA level of 50 copies/mL when analysis was restricted to women for whom the interval between delivery and antiretroviral treat-

ment initiation was ≥ 12 months [17]. In Botswana, there was also no difference in the rate of virologic failure (HIV-1 RNA level, >400 copies/mL) between exposed and unexposed women when the interval between delivery and antiretroviral treatment initiation was ≥ 6 months (12.0% and 7.8% respectively; $P = .39$) [18]. These findings confirm the hypothesis that NVP resistance mutations acquired after exposure to single-dose NVP at the time of delivery decrease over time [28], although minority resistant species can persist for up to 2 years [29]. The clinical significance of these resistance profiles and their impact remain uncertain.

3TC resistance acquired through MTCT-prevention treat-

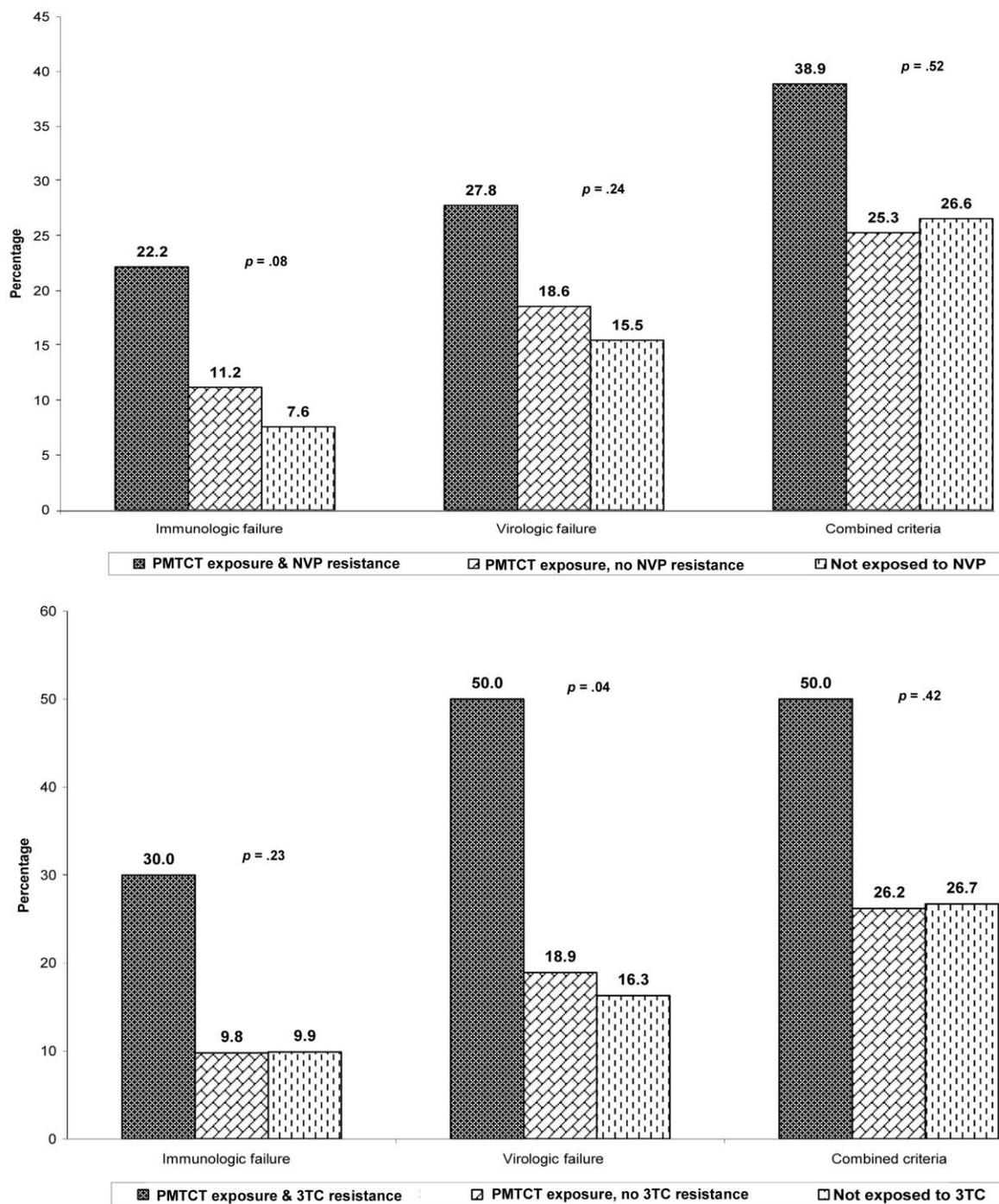


Figure 2. Immunologic, virologic, and overall failure based on the resistance mutations acquired from treatment for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (PMTCT) 4 weeks after delivery. NVP, nevirapine; 3TC, lamivudine. See Methods for definitions of immunologic, virologic, and overall failure. The χ^2 test for trend was used for all comparisons.

ment was associated with a poorer 12-month virologic response to subsequent 3TC-containing antiretroviral treatment but not with immunologic failure, although a trend was detected. Indeed, 3TC resistance mutations detected at week 4 after delivery in exposed women increased the risk of virologic failure by 6-

fold and the risk of immunologic failure by 2-fold, compared with unexposed women. The median duration of 3TC exposure was 54 days, and the frequency of 3TC resistance mutations was 15.1%. It was demonstrated in studies from France and Ivory Coast that the risk of viral resistance to 3TC is correlated

Table 3. Factors associated with virologic failure among women who initiated nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy, MTCT-Plus program, Abidjan, Ivory Coast, 2003–2006.

Factor	No. of patients with data	Univariate analysis (n = 219)		Multivariate analysis (n = 219)		Multivariate analysis ^a (n = 199)		
		No. (%) of patients	OR	P	aOR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P
Resistance to NVP				.27		.25		.16
Yes	18	5 (27.8)	2.10	.21	1.89 (0.53–6.73)	.32	1.77 (0.48–6.48)	.39
No	86	16 (18.6)	1.25	.57	0.48 (0.13–1.74)	.27	0.35 (0.09–1.42)	.14
Exposed to single-dose NVP, not tested	18	6 (33.3)	2.73	.08	1.99 (0.47–8.47)	.35	...	
Not exposed to single-dose NVP	97	15 (15.5)	1.00		1.00		1.00	
Resistance to 3TC				.08		.24		.09
Yes	10	5 (50.0)	5.13	.02	5.62 (1.02–31.05)	.05	6.86 (1.10–42.93)	.04
No	58	11 (18.9)	1.20	.65	2.42 (0.66–8.83)	.18	3.20 (0.78–13.21)	.11
Exposed to 3TC, not tested	10	3 (30.0)	2.20	.28	1.16 (0.18–7.38)	.87	...	
Not exposed to 3TC	141	23 (16.3)	1.00		1.00		1.00	
CD4 ⁺ T lymphocyte count, cells/mm ³								
<200	117	17 (14.5)	0.52	.06	0.49 (0.24–1.03)	.06	0.34 (0.15–0.78)	.01
≥200	102	25 (24.5)	1.00		1.00		1.00	
Age, years								
≥30	103	18 (17.5)	0.81	.55	
<30	116	24 (20)	1.00		
WHO stage								
3 or 4	92	19 (20.7)	1.18	.64	1.23 (0.59–2.58)	.59	1.72 (0.77–3.85)	.19
1 or 2	127	23 (18.1)	1.00		1.00		1.00	
Poor adherence ^b								
Yes	13	8 (61.5)	8.09	.001	8.66 (2.41–31.13)	<.001	12.68 (2.98–53.86)	<.001
No	206	34 (16.5)	1.00		1.00		1.00	
Hemoglobin level, g/dL								
<11	154	28 (18.2)	0.81	.56	
≥11	65	14 (21.5)	1.00		

NOTE. Virologic failure was defined as a plasma HIV-1 RNA level >500 copies/mL at month 12. aOR, adjusted OR; NVP, nevirapine; 3TC, lamivudine; WHO, World Health Organization.

^a Excluding women without genotypic analysis data available.

^b Poor adherence was defined as having taken only one-half, few, or none of the pills at months 6 and 12, as determined on the basis of self-reporting for the 7 days preceding each scheduled visit.

with the duration of exposure [14, 30]. This is, to our knowledge, the first time that the association between 3TC resistance acquired after MTCT-prevention treatment was associated with virologic failure during receipt of antiretroviral treatment. Thus, there is a key question regarding the positioning of 3TC in the panel of MTCT-prevention treatment regimens and the frequency of occurrence of 3TC mutations when restricting the use of short-course ZDV and 3TC plus single-dose NVP to HIV-1-infected women who are not eligible for antiretroviral treatment. However, our team recently reported the long-term benefit (at 18 months) of short-course ZDV and 3TC starting at 32 weeks of gestation plus administration of a single dose of NVP on the overall reduction of MTCT [31].

Our study confirms that the addition of 3 days of treatment with ZDV and 3TC after delivery to prepartum short-course ZDV and 3TC starting at 32 weeks of gestation plus single-dose NVP given at the beginning of labor—compared with short-course ZDV starting at 36 weeks given before delivery plus single-dose NVP given intrapartum—reduced the rate of

NVP resistance from 38.1% to 4.3%. This finding confirms previous reports from Ivory Coast and from South Africa, where the rate of NVP resistance mutations decreased from 33.3% to 1.14% and from 60% to 10%–12%, respectively, after administration of single-dose NVP followed by 4- or 7-day course of ZDV plus 3TC [14, 19].

We observed a median increase in the CD4⁺ T lymphocyte count of 238 cells/mm³ by month 12 of antiretroviral treatment. This observation is comparable to data reported from Zambia regarding a median increase of 201 cells/mm³ at 12 months [27].

The consistent factor in predicting virologic and immunologic failure was poor adherence to antiretroviral treatment. We relied on self-reported data to measure adherence; this method is used by 66% of African centers and 71% of North American centers that publish about adherence [32]. In a Ugandan study, a viral load ≥1000 copies/mL was associated with both a pill count <95% (aOR, 10.6; 95% CI, 2.5–45.7) and medication possession ratio of <95% (aOR, 9.4; 95% CI, 3.4–26.2) at 12

Table 4. Factors associated to immunologic failure in women who initiated nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy, MTCT-Plus program, Abidjan, Ivory Coast, 2003–2006.

Factor	No. of patients	No. (%) of patients	Univariate analysis (n = 235)		Multivariate analysis (n = 235)		Multivariate analysis ^a (n = 211)	
			OR	P	aOR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P
Resistance to NVP				.22				.12
Yes	18	4 (22.2)	3.50	.06	3.48 (0.85–14.23)	.08	3.73 (0.89–15.65)	.07
No	89	10 (11.2)	1.55	.38	0.87 (0.21–3.64)	.85	0.72 (0.16–3.24)	.66
Exposed to single-dose NVP, not tested	22	4 (18.2)	2.72	.13	2.36 (0.44–12.58)	.32	...	
Not exposed to single-dose NVP	106	8 (7.6)	1.00		1.00		1.00	
Resistance to 3TC				.29				.57
Yes	10	3 (30.0)	3.89	.07	2.43 (0.40–14.71)	.33	2.36 (0.36–15.37)	.37
No	61	6 (9.8)	0.99	.98	0.87 (0.21–3.64)	.56	2.00 (0.42–9.64)	.38
Exposed to 3TC, not tested	13	2 (15.4)	1.65	.54	0.91 (0.11–7.50)	.93	...	
Not exposed to 3TC	151	15 (9.9)	1.00		1.00		1.00	
CD4 ⁺ T lymphocyte count, cells/mm ³								
<200	124	12 (9.7)	0.74	.48	0.72 (0.30–1.72)	.46	0.77 (0.30–2.00)	.59
≥200	111	14 (12.6)	1.00		1.00		1.00	
Age, years								
≥30	112	13 (11.6)	1.11	.80	
<30	123	13 (10.6)	1.00		
WHO stage								
3 or 4	103	14 (13.6)	1.57	.28	1.52 (0.63–3.64)	.35	1.56 (0.60–4.09)	.36
1 or 2	132	12 (9.1)	1.00		1.00		1.00	
Poor adherence ^b								
Yes	15	6 (40.0)	6.67	.001	7.57 (2.16–26.56)	.002	12.31 (3.17–47.82)	<.001
No	220	20 (9.1)	1.00		1.00		1.00	
Hemoglobin level, g/dL								
<11	165	17 (10.3)	0.78	.57	
≥11	70	9 (12.9)	1.00		

NOTE. Immunologic failure at month 12 was defined as a >30% decrease from the peak CD4⁺ T lymphocyte count during antiretroviral treatment. aOR, adjusted OR; NVP, nevirapine; 3TC, lamivudine; WHO, World Health Organization.

^a Excluding women without genotypic analysis data available.

^b Poor adherence was defined as having taken only one-half, few, or none of the pills at months 6 and 12, as determined on the basis of self-reporting for the 7 days preceding each scheduled visit.

months [33]. Of note, the impact of adherence to treatment on virologic failure after initiation of antiretroviral treatment was not documented in the 3 important studies of the relationship between exposure to single-dose NVP and response to treatment [17, 18, 27]. We recommend that adherence be systematically investigated and reported in subsequent reports on this issue.

Three shortcomings can be noted for our study. First, we did not perform viral load analyses with ultra-sensitive assays, because such assays were not routinely available for treatment monitoring in Abidjan. Lockman et al. [18] reported that there was no difference between the findings for exposed and unexposed groups when they used an ultra-sensitive assay. Second, our study is slightly underpowered. In fact, on the basis of our findings, we would have needed at least 171 women in each group to detect any statistical difference in virologic failure, with 80% power between women exposed to NNRTIs and those who were not exposed to NNRTIs. However, the associations that we identified were consistent with those of previous re-

ports. Finally, we did not perform an analysis stratified by time interval between exposure to MTCT-prevention treatment and initiation of antiretroviral treatment, because the median interval was 21 months. However, it is likely that our study context better reflects the current field conditions in which antiretroviral treatment is initiated for women after delivery, compared with previous reports.

In practice, clinicians should prescribe 7-day courses of ZDV plus 3TC after delivery, after administration of a single dose of NVP, to reduce the emergence of NVP resistance mutations [1]. The use of short-course ZDV plus 3TC before delivery is a concern with regard to a viral resistance and future treatment options, as indicated by our findings. This is likely to be explained by the joint effect of 2 drugs with low genetic barriers and the probable acquisition of minority species of HIV-1 that are resistant to NVP.

In conclusion, NNRTI-based antiretroviral treatment initiated ≥1 year after exposure to MTCT-prevention treatment, which included single-dose NVP, remains a good therapeutic

option for at least the first 12 months of treatment. This may be particularly relevant if such MTCT-prevention treatment regimens are restricted to women who do not need antiretroviral treatment [34], because there is probably a greater chance of viral control and, thus, a lower risk of viral resistance.

Acknowledgments

We thank Wendy Snowden and Edde Loeliger for their useful comments on early versions of the manuscript.

Financial support. The MTCT-Plus care and treatment program in Abidjan is supported by the MTCT-Plus Initiative through the International Centre for AIDS care and treatment Programs (ICAP) at the Columbia University Mailman School of Public Health. The MTCT-Plus Initiative is funded by several private US foundations (<http://www.mtctplus.org>). The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus trial on which the MTCT-Plus Abidjan program was built is funded by the Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS, Paris, France), with additional support from the French Charity Sidaction (Paris, France). D.K.E. was a fellow of the French Charity Sidaction and has been a fellow of the European and Developing countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) since 2005. Renaud Becquet was a fellow of the French Ministry of Education, Research and Technology and is now a fellow of the French Charity Sidaction. This project received additional unrestricted financial support from GlaxoSmithKline.

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: towards universal access: recommendations for a public health approach. 2006. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>. Accessed 22 June 2007.
2. Dabis F, Ekpini ER. HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet* 2002; 359:2097–104.
3. Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. 6-Month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant. *Lancet* 1999; 353:786–92.
4. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:781–5.
5. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354:795–802.
6. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999; 353:773–80.
7. Chaisilwattana P, Chokephaibulkit K, Chalermchokcharoenkit A, et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1405–13.
8. Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1178–86.
9. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004; 351:217–28.
10. Dabis F, Bequet L, Ekouevi D, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS* 2005; 19:309–18.
11. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187:725–35.
12. Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2007; 36:1009–21.
13. Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, et al. Impact of nevirapine (NVP) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose NVP to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 896–901.
14. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 2006; 193:482–7.
15. Eshleman SH, Becker-Pergola G, Deseyve M, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIV Network for Prevention Trials 012 study). *J Infect Dis* 2001; 184:914–7.
16. Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev* 2002; 4:59–63.
17. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004; 351:229–40.
18. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356:135–47.
19. McIntyre J, Martinson N, Boltz V. Single dose nevirapine combined with a short course Combivir for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and infant resistant virus [abstract TuFo2004]. In: Program and abstracts of the 3rd Annual Meeting of the International AIDS Society (Rio de Janeiro). Stockholm: International AIDS Society, 2005.
20. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS* 2003; 17:1570–2.
21. Myer L, Rabkin M, Abrams EJ, Rosenfield A, El-Sadr WM. Focus on women: linking HIV care and treatment with reproductive health services in the MTCT-Plus Initiative. *Reprod Health Matters* 2005; 13: 136–46.
22. Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2709–17.
23. Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS). Echelle ANRS de cotation de gravité indésirables des événements indésirables cliniques graves chez l'adulte. September 2003. Available at: <http://www.anrs.fr/index.php/article/articlelist/346>. Accessed 22 June 2007.
24. Pasquier C, Millot N, Njouom R, et al. HIV-1 subtyping using phylogenetic analysis of pol gene sequences. *J Virol Methods* 2001; 94: 45–54.
25. HIV French Resistance. HIV-1 genotypic drug resistance interpreta-

- tion's algorithms. October 2007. Available at: <http://www.hivfrenchresistance.org>. Accessed 10 January 2008.
26. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:119–29.
 27. Chi BH, Sinkala M, Stringer EM, et al. Early clinical and immune response to NNRTI-based antiretroviral therapy among women with prior exposure to single-dose nevirapine. *AIDS* 2007; 21:957–64.
 28. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; 15: 1951–7.
 29. Flys T, Nissley DV, Claasen CW, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 2005; 192:24–9.
 30. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285:2083–93.
 31. Leroy V, Ekouevi D, Dequae-Merchadou L, et al. 18-Month effectiveness of short-course perinatal antiretroviral regimens combined to infant-feeding interventions for PMTCT in Abidjan, Côte d'Ivoire. DITRAME PLUS ANRS 1201/1202 2001–2005 [abstract THAC010]. In: Program and abstracts of the 16th International AIDS Conference (Toronto). Stockholm: International AIDS Society, 2006.
 32. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 296:679–90.
 33. Weidle PJ, Wamai N, Solberg P, et al. Adherence to antiretroviral therapy in a home-based AIDS care programme in rural Uganda. *Lancet* 2006; 368:1587–94.
 34. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, et al. Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. *PLOS Med* 2007; 4:e257.

**Maternal 36-month immunological response to
Highly Active Antiretroviral Therapy following
prevention of mother-to-child transmission of HIV-1
Ivory Coast 2003-2006**

Manuscrit soumis

Maternal 36-month immunological response to highly active antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (PMTCT), Côte d'Ivoire.

Didier K. Ekouevi ^{1,2,3}, Patrick A. Coffie ^{1,2,3}, Marie-Laure Chaix ⁴, Besigin Tonwe-Gold ^{1,2,5},
Amani-Bosse Clarisse ^{3,5}, Valériane Leroy ^{1,2}, Elaine J. Abrams ⁶, François Dabis ^{1,2}

1. Centre de recherche, INSERM U 897, Bordeaux France
2. Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France
3. ANRS DITRAME PLUS Project, PACCI Collaboration, Abidjan, Côte d'Ivoire
4. Université René Descartes, EA 3620, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
5. MTCT-Plus Programme, ACONDA, Abidjan, Côte d'Ivoire
6. MTCT-Plus Initiative, International Center for AIDS Care and Treatment Programs (ICAP), Mailman School of Public Health, Columbia University, New-York, NY, USA

Correspondance and reprint requests:

Didier Koumavi EKOUEVI, MD, PhD
Medical Epidemiologist
Project Manager of IeDEA West Africa
Programme PAC-CI
Direct line: + 225 21 75 59 67
Secretariat: + 225 21 75 59 60
Cell: +225 07 78 08 45
Fax: +225 21 24 90 69
Email: ekouevi@aviso.ci; ; kristoli@yahoo.com
Web: www.iedeawestafrica.org

Title: 19 words,

Abstract: 121 words

Manuscript: 1921 words, 1 figure and 14 references

Running head: Response to HAART after PMTCT in Africa

Keywords: lamivudine, nevirapine, mother-to-child transmission, viral resistance, Africa.

This study was reported in part at the 3rd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment in Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005 (abstract Mo0a0203), at the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, USA, 25-28 February 2007 (late breaker abstract M1004) and at 15th ICASA, Dakar, Senegal, 3-7 December 2009 (abstract 1842).

Funding sources:

The MTCT-Plus care and treatment programme in Abidjan is supported by the MTCT-Plus Initiative through the International Center for AIDS Care and Treatment Programs (ICAP) at the Columbia University Mailman School of Public Health, New York, NY, USA. The MTCT-Plus Initiative is funded by several private US foundations (www.mtctplus.org).

The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus trial cohort on which the MTCT-Plus Abidjan programme was built was funded by the Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS, Paris, France), with additional support from the French Charity Sidaction (Paris, France).

Didier Ekouevi was a fellow of the French Charity Sidaction (2002-2004) then of the European and Developing countries Clinical Trials Partnership (EDCTP). Patrick Coffie is now a fellow of the French Charity Sidaction. This project received additional unrestricted financial support from GlaxoSmithKline.

ABSTRACT

We studied the 36-month immunological response to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infected women in Cote d'Ivoire previously exposed to antiretroviral drug regimen for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) including single-dose nevirapine (sdNVP) and/or short-course zidovudine (ZDV) ± lamivudine (3TC). All HAART regimens included a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor. The cumulative frequency of immunological failure was 19.8%. No difference was observed according to PMTCT drug exposure or the history of resistance mutations to NVP or 3TC at 4 weeks post-partum. By the end of the study period at 36 months, 23% of women were lost, dead or stopped their treatment. Long term follow-up data in HIV-infected patients in low income countries are needed to better evaluate the effectiveness of HIV program.

INTRODUCTION

Information is currently limited on the long-term follow-up of HIV-1 infected women previously exposed to antiretroviral (ARV) drugs for the prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) (1-4). We reported the 12-month immunological and virological responses to highly active antiretroviral therapy (HAART) in women previously exposed to PMTCT ARV drugs combinations (4). Virologic failure was observed in 27.8% of women with nevirapine (NVP) resistance mutations identified at week-4 postpartum and in 50.0% of women with lamivudine (3TC) resistance mutations (4). There was, however, no measurable difference in the 12-month CD4+ lymphocytes (immunological) response (4). We now report on the immunological response to HAART at 36-month and examine factors associated with immunologic failure in this cohort of women previously exposed to single-dose nevirapine (sdNVP) and/or short-course (sc) zidovudine (ZDV) with or without lamivudine (3TC) for PMTCT in comparison to woman not previously exposed to these PMTCT ARV regimens.

METHODS

The study population and study design have previously been described (4). The groups to be compared are described further below.

The first outcome of interest is immunological failure after 36 months on HAART defined as a 50% fall from absolute CD4 cell count peak level or the return of the absolute CD4 cell count to baseline value or below. The second outcome is a combined criteria defined as either the immunological failure or the occurrence of death during the first three years of follow-up.

The primary variable of interest includes genotypic resistance to NVP or 3TC measured at week-4 post-partum or history of exposure to NVP or 3TC for PMTCT.

Stored samples from the post-partum week-4 visit were used for genotypic resistance test and samples from the 12 month clinical follow-up visit were used for estimate virological failure at month-12. These virological analyses were done retrospectively and results were not available for clinical use. Decisions to switch antiretroviral regimens were thus made by local clinicians based on routinely collected immunological and clinical data. Other study variables measured at time of HAART initiation were included in the analysis: age, WHO clinical stage, body mass index, hemoglobinemia at HAART initiation and self reported adherence (7-day self-report at 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months) (4). Cox regression was used to identify factors associated in univariable analysis ($p < 0.20$) with immunological failure or the combined criteria. We censored the follow-up of each patient at the date of last visit, date of death, or date of switch to a protease inhibitor (PI) to evaluate only the response to non nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based treatment. We performed all analyses with the SAS software version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Study population

From August 2003 to September 2005, 247 women initiated a 3TC-containing-HAART with either NVP or efavirenz (EFV). At treatment initiation their median age was 28 years (inter-quartile range [IQR]: 25-32) and median CD4 cell count $188/\text{mm}^3$ (IQR: 126-264). Overall, 28 women (11.3%) were classified at WHO clinical stage 1, 110

(44.5%) at stage 2, 96 (38.9%) at stage 3 and 13 (5.3%) at stage 4. A total of 109 women (44.1%) had never been exposed to a PMTCT ARV regimen during a previous pregnancy (group 1) and 138 (55.9%) had previously received a PMTCT regimen: 50 had received scZDV+sdNVP and two sdNVP only (group 2); 81 had received sc(ZDV+3TC)+sdNVP and five sc(ZDV+3TC) only (group 3). Among 73 of the 86 3TC-exposed women tested for resistance mutations at week-4 post-partum 11 (15.1%) had detectable 3TC resistance mutations. Among the 111 of the 133 sdNVP-exposed women tested at week-4 postpartum 19 (17.1%) had detectable NVP resistance mutations.

HAART regimens

The first-line HAART regimen was ZDV/3TC/NVP in 234 (95.1%) women, stavudine (d4T)/3TC/NVP in seven (2.9%) women; five women started HAART with ZDV/3TC/EFV and one began d4T/3TC/EFV. The median time between exposure to sdNVP and initiation of HAART was 21 months (IQR: 13-26). After 36 months of follow-up, 30 women (12.1%) were lost to follow-up, 10 (4.0%) stopped treatment at their own request and 17 (6.9%) died. Furthermore, 19 out of 247 (7.7%) HIV-infected women switched to a PI-based-HAART. The reasons for switching were immunological failure in four patients and side effects related to NVP or efavirenz in 15 cases. There was no association between the switching to PI and PMTCT-acquired resistance to NVP ($p=0.43$) or to 3TC ($p=0.93$).

Immunological response and failure

At 36 months, the median absolute increase in CD4 cell count was +359 cells/mm³ (IQR: 210-466) in 200 women who had done 36 months follow-up visit; +359 cells/mm³

(IQR: 222-491) in 87 women not exposed to PMTCT ARV and +363 cells/mm³ (IQR: 200-464) in 113 women exposed to at least one ARV PMTCT regimen. The median absolute increase in CD4 cell count was +366 cells/mm³ (IQR: 174-461) in the 18 women with NVP resistance at week-4 post-partum and +230 cells/mm³ (IQR: 130-403) in the eight women with 3TC resistance mutations detected at 4 week-postpartum (Figures 1a and 1b). When analyses of immunological response were restricted to the 184 women who did not switch to a PI during the follow-up, the median absolute increase in CD4 cell count was 361 cells/mm³ (IQR: 220-466) at 36 months.

In the 26 women who presented a virological failure at the 12 month; the median absolute increase in CD4+ cell count between 12 months and 36 months was -8 cells/mm³ (IQR: -74; +74) versus 110 cells/mm³ (IQR: -7;+208) in 162 women without virological failure (p=0.0001).

Overall 49 (19.8%), (95% CI 15.0-25.3%) of the 247 women who initiated HAART met the immunological failure criteria at least once during follow-up. The overall probability of immunological failure was 0.08; (95% CI: 0.12-0.15) at 12 months, 0.14 (95% CI: 0.10-0.19) at 24 months and 0.21 (95% CI: 0.16-0.27) at 36 months. No statistical difference was found according to NVP exposure category or to the presence or absence of NVP resistance mutations at week-4 postpartum (p=0.15). The same conclusion was drawn for the 3TC exposure history or the presence or absence of PMTCT-acquired 3TC resistance mutations at week-4 (p=0.49). At 36 months, the probability of immunological failure was 0.25 (95% CI: 0.18-0.28) in women who selected a 3TC-resistant virus after PMTCT and 0.21 (95% CI: 0.14-0.31) in those women who selected a NVP resistant virus. When the combined outcome of death or

immunological failure was considered, the probability of occurrence at 36 months was 0.26 (95% CI: 0.20-0.31) in the overall population. It was 0.32 (95% CI: 0.16-0.58) in women who had NVP resistance mutations at week-4 and was 0.30 (95% CI: 0.11-0.68) in women with 3TC resistance mutation at week-4.

Factors associated with immunological failure

In multivariate analysis, the only factor associated with immunological failure was poor self-reported adherence (adjusted Hazard ratio 2.61; 95% CI 1.43-4.74, $p=0.002$), controlling for resistance mutations and exposure to NVP or 3TC, CD4 count, maternal age, WHO clinical stage and hemoglobinemia at HAART initiation. When using the combined criteria (death and immunological failure) self-reported adherence was associated with (adjusted Hazard ratio 4.14; 95%CI 2.39-7.19, $p<0.001$).

Discussion

We report long-term immunologic outcomes for 247 women who initiated NNRTI-based HAART in Abidjan, Côte d'Ivoire. Overall, 19.8% of women had presented at least immunological failure after 36 months of treatment after initiating a HAART regimen containing 3TC and NNRTI. Second, we did not find any difference for immunological failure according to the PMTCT exposure category or to the selection of NVP or 3TC resistance mutations at week-4 post-partum after a median time between exposure to sdNVP and initiation of HAART of 21 months. The immunological response reported in this study at 36 months is encouraging in the three groups ($+359$ cells/mm³): exposure or not to ARVs for PMTCT as well as history or not of PMTCT-selected resistance mutations to NVP or 3TC. We can thus say that the impact of NVP resistance mutations

on subsequent NNRTI-based HAART is limited when considering only the immunological response.

Our findings are consistent with those reported by others for shorter periods of follow-up (2, 3). The long delay between PMTCT exposure and HAART initiation (almost two years) likely resulted in the fading of detectable resistance mutations acquired with PMTCT ARV exposure (5, 6). Recent findings from the OCTANE study, in women starting HAART ≥ 2 years after sdNVP exposure indicated no significant difference in response between LPV/r and NVP-containing HAART. One explanation being that these women had higher CD4 counts at the time of exposure and therefore less at risk for acquisition of resistance (7).

We also reported that 7.7% of the women switched from NNRTI to a PI-based HAART during 36 months of follow-up. Treatment failure was determined by immunologic and/or clinical criteria explaining therefore the low rates of switching observed in this cohort. Only four women switched regimens for treatment failure; most changes were made to manage NNRTI-related drug toxicity. While 49 (19.8%) women met immunologic criteria for failure at least once during follow-up, very few were changed to second line therapy. Similar findings have been reported in the MSF multi-country cohort with an incidence of switch of 4.8/1000 person-years (8). Reasons that patients weren't switched were not recorded but we hypothesize that this is a common strategy in settings with a limited ARV drugs where physicians often choose to reinforce adherence and postpone regimen changes in clinically stable patients. Also we noticed that a single abnormal CD4 absolute count was not always sustained when the test was repeated. The lack of availability of viral load measurement likely further

contributes to the limited use of second line. We think that one viral load measurement after 12 months on HAART could really be useful to switch more adequately and more timely to second-line therapy and could thus help to optimize the duration of the first-line treatment regimen. This suggestion is in compliance with data from an observational study in Uganda that showed WHO immunologic criteria is not appropriate to identify antiretroviral treatment failures (9).

The main limitation of this study is the lack of viral load data to fully understand the dynamics and rate of treatment failure in our population. The question for switching without using viral load in this context remains indeed of utmost concerns (9, 10). In addition 23% of women were lost, dead or stopped treatment by the end of the study period at 36 months. Indeed, one quarter of HIV-infected women was no longer on treatment at 36 months despite well funded program with excellent resources (11). However, very few data on long term follow are unavailable on ART treatment program in low incomes countries to make any comparison between the programs. It was reported in sub-Saharan Africa that 25% and 38% of patients were loss to care and therefore no longer on treatment after one and two years follow-up respectively (12). Concrete and urgent action are needed to increase the long term retention in care in HIV program.

Our primary recommendation at the end of this study has to do however with preventing acquisition of resistance mutations. Routine use of short-course ARV (4-7 days of ZDV or ZDV+3TC) has been shown to reduce the risk of NNRTI-resistance associated with sdNVP PMTCT including (13). Furthermore, identifying pregnant women eligible for HAART and initiating treatment during pregnancy will reduce

deeply the risk of MTCT, improve maternal health outcomes and prevent the selection of resistance mutations (14). Unfortunately, the vast majority of pregnant women initiating PMTCT only receive sdNVP. At the moment, larger studies preferably with virological and genotypic test data are needed to confirm our findings and to better document the evolution of the rate of switching to second-line HAART.

References

1. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004;351(3):229-40.
2. Chi BH, Sinkala M, Stringer EM, Cantrell RA, Mtonga V, Bulterys M, et al. Early clinical and immune response to NNRTI-based antiretroviral therapy among women with prior exposure to single-dose nevirapine. *AIDS* 2007;21(8):957-64.
3. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356(2):135-47.
4. Coffie PA, Ekouevi DK, Chaix ML, Tonwe-Gold B, Clarisse AB, Becquet R, et al. Maternal 12-month response to antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1, Ivory Coast, 2003-2006. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):611-21.
5. Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, et al. Impact of nevirapine (NVP) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose NVP to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(3):896-901.
6. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001;15(15):1951-7.
7. Lockman S. Lopinavir/ritonavir+Tenofovir/Emtricitabine Is Superior to Nevirapine+Tenofovir/Emtricitabine for Women with prior Exposure to Single-dose Nevirapine: A5208 ("OCTANE"). Abstract 94LB. In: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 8-11 February 2009; Montreal, Canada; 2009.

8. Pujades-Rodriguez M, O'Brien D, Humblet P, Calmy A. Second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: the experience of Medecins Sans Frontieres. *AIDS* 2008;22(11):1305-12.
9. Reynolds SJ, Nakigozi G, Newell K, Ndyanabo A, Galiwongo R, Boaz I, et al. Failure of immunologic criteria to appropriately identify antiretroviral treatment failure in Uganda. *AIDS* 2009;23(6):697-700.
10. Calmy A, Ford N, Hirschel B, Reynolds SJ, Lynen L, Goemaere E, et al. HIV viral load monitoring in resource-limited regions: optional or necessary? *Clin Infect Dis* 2007;44(1):128-34.
11. Tonwe-Gold B, Ekouevi D, Amani-Bosse C, Toure S, Kone M, Becquet R, et al. Implementing family-focused HIV care and treatment: The first two years' experience of the MTCT-Plus program in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Trop Med Intern Health* 2009;14(2):204-12.
12. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med* 2007;4(10):e298
13. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, Bequet L, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrame Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 2006;193(4):482-7.
14. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>. Accessed 05 October 2009

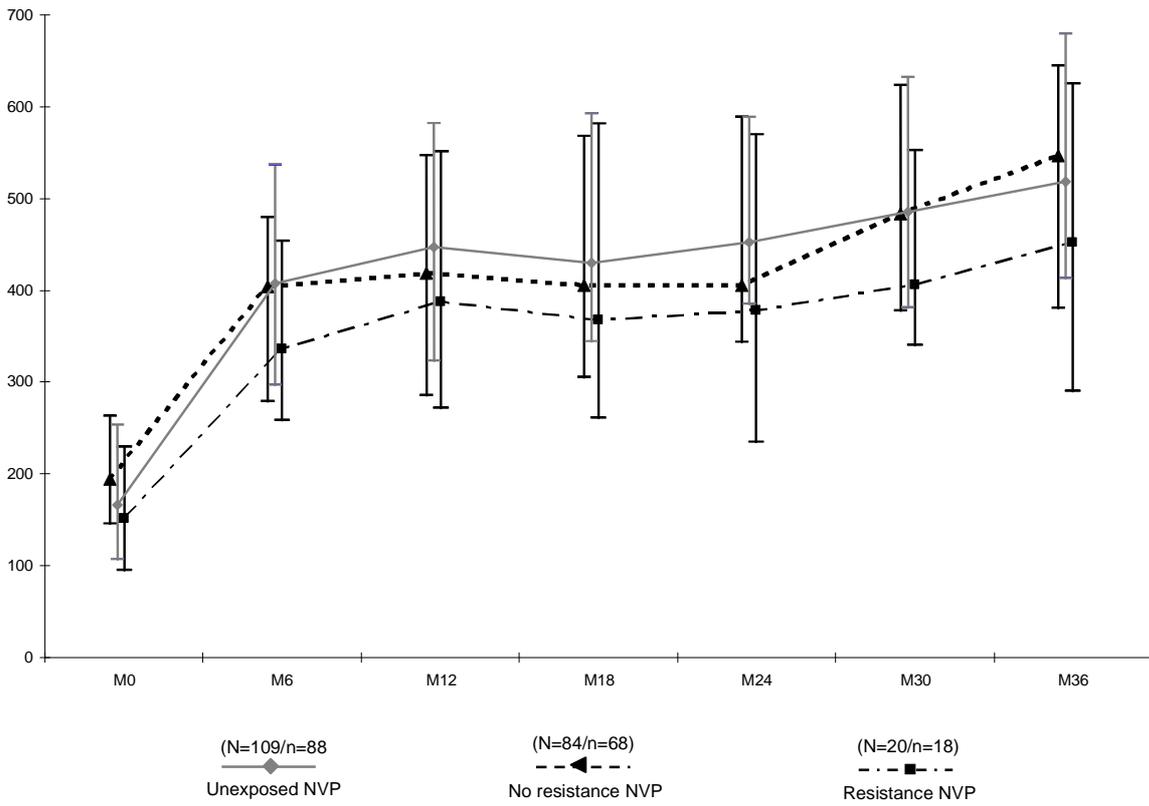


Figure 1 A

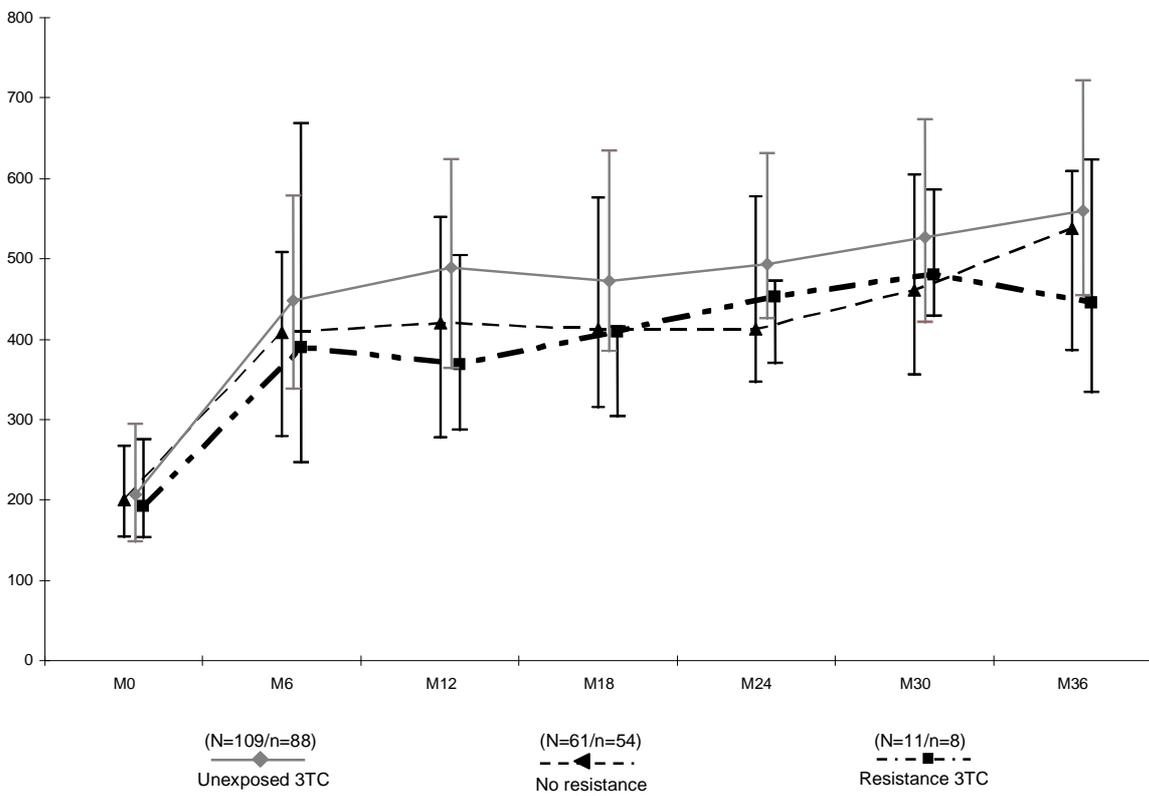


Figure 1. Immunological response in HIV-infected women according to exposure or PMTCT-acquired resistance to nevirapine (Figure 1A) or lamivudine (Figure 1B)

NVP = Nevirapine

3TC = Lamivudine

N = number of patients with CD4 count available at baseline (M_0)

n = number of patients with CD4 count available at month 36

2.5. Discussion et perspectives

La question de savoir si une femme qui a reçu un régime court d'antirétroviraux comprenant la NVPmd et/ou le 3TC pour la PTME peut recevoir plus tard une MARV contenant l'un ou l'autre de ces deux molécules ou les deux pour sa propre santé est une question cruciale pour les pays à ressources limitées où les régimes de traitement première ligne recommandés par l'OMS comprennent généralement ces deux molécules. De plus, il existe un nombre limité d'antirétroviraux dans ces pays et la probabilité aujourd'hui qu'une femme en âge de procréer et vivant avec le VIH se trouve dans ce scénario est élevée.

Notre étude est pour l'instant la seule à avoir étudié la relation entre la survenue de mutations de résistance au 3TC utilisé pour la PTME en association avec la ZDV durant la grossesse et la réponse virologique. En ce qui concerne la survenue de mutations de résistance virale au 3TC, le risque est corrélé à la durée d'exposition. Dans une cohorte française, 50% des femmes exposées pendant plus de deux mois au 3TC ont développé des résistances au 3TC, comparée à 20% de femmes exposées au 3TC pendant un à deux mois et à 0% des femmes exposées pendant moins d'un mois au 3TC (72). Ces données sont compatibles avec nos résultats où 15% des femmes avaient développé des mutations de résistance au 3TC après une durée médiane d'exposition de 54 jours.

Nous avons retrouvé que les femmes ayant développé des résistances au 3TC avaient environ sept fois plus de risque d'être en échec virologique par rapport à celles n'ayant pas développé de telles mutations. Ainsi, il apparaît clairement que le 3TC ne peut être utilisé en prepartum en régime court pour la PTME, même associé à la ZDV, pendant une durée supérieure à un mois. Cependant, il peut être utilisé en intrapartum uniquement et pendant une semaine après l'accouchement car aucune mutation de résistance n'a été observée avec son utilisation durant de telles périodes relativement courtes (20, 72). D'où les recommandations de l'OMS proposées en 2006 chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral (3).

En ce qui concerne la relation entre l'exposition à la NVPmd et la réponse immunologique et virologique, les données de quatre études étaient disponibles avant la publication de nos résultats, une en Thaïlande, et trois en Afrique sub-Saharienne.

En Thaïlande, les femmes avaient reçu de la ZDV à partir de la 28^{ème} SA et ont été randomisées pour recevoir soit de la NVPmd, soit un placebo au moment du travail. Le délai médian entre l'exposition et l'initiation de la MARV était de six mois. Après six mois de MARV, la charge virale plasmatique était < 50 copies/mL chez 49% des 221 femmes exposées à la NVPmd, comparé à 68% des 48 femmes non exposées à la NVPmd ($p = 0,03$). Par contre pour une charge virale < 400 copies/mL, aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les femmes exposées et celles non exposées à la NVPmd à six mois (67% vs 77% ; $p = 0,23$) et à 12 mois (62% vs 77% ; $p = 0,14$). Parmi

les femmes exposées à la NVPmd, 38% avec des mutations de résistance avaient une charge virale indétectable (50 copies/mL), comparé à 52% des femmes exposées sans mutations de résistance virale ($p = 0,08$). Après six mois de traitement, le gain médian de CD4 était de 120 cellules/mm³ dans l'ensemble et aucune différence significative n'était notée en fonction de l'exposition ($p = 0,65$) (75, 79).

En Afrique du Sud, la réponse virologique des femmes sous d4T/3TC/NVP a été évaluée chez 65 femmes exposées à la NVPmd 18 à 36 mois plus tôt en comparaison de 40 femmes non exposées qui ont accouché dans la même période. Après six mois de traitement, 48/48 (100%) des femmes exposées à la NVPmd avaient une charge virale indétectable (< 50 copies/ml), comparé à 17/23 (74%) des femmes non exposées à la NVPmd ($p = 0,007$) (76).

Au Botswana, les femmes ont reçu un régime court de ZDV à partir de la 34^{ème} SA et ont été randomisées pour recevoir, soit de la NVPmd, soit un placebo au moment du travail. Le délai médian entre l'exposition et l'initiation de la MARV était de 12 mois. Après six mois de traitement, la charge virale plasmatique était détectable (> 400 copies/mL) chez 18,4% des 112 femmes exposées à la NVPmd, comparée à 5,0% des 106 femmes non exposées à la NVPmd ($p = 0,002$). Parmi les 60 femmes dont le délai médian entre l'exposition à la NVPmd ou au placebo était inférieur à six mois, 41,7% des femmes exposées à la NVPmd étaient en échec virologique, comparé à 0% des femmes non exposées à la NVPmd ($p < 0,001$). Cependant, parmi les 158 femmes dont le délai médian entre l'exposition à la NVPmd ou au placebo était supérieur à six mois, 12,0% des femmes exposées à la NVPmd étaient en échec virologique, comparé à 7,8% des femmes non exposées à la NVPmd ($p = 0,39$). De même, après 12 et 24 mois de traitement, on notait une différence de réponse virologique en fonction de l'exposition à la NVPmd quand le délai entre l'exposition et le début du traitement était inférieur à six mois, mais cette différence disparaissait quand ce délai était supérieur à six mois. Concernant la réponse immunologique enfin, le gain médian de CD4 après six mois de traitement était de 122 cellules/mm³ dans l'ensemble et aucune différence significative n'était notée en fonction de l'exposition et du délai entre l'exposition et l'initiation du traitement. Chez les femmes exposées à la NVPmd et en échec virologique après six mois de traitement, 75% des femmes avaient des mutations de résistance à la NVP six mois après le traitement dont 43,8% avaient déjà des mutations de résistance avant le traitement (77).

En Zambie, les réponses clinique et immunologique ont été comparées chez les femmes sous MARV contenant la NVP, avec ou sans antécédents d'exposition à la NVPmd. Parmi les 6740 femmes sous MARV, 751 (11%) avaient été exposées à la NVPmd. Il n'y avait pas de différence significative de gain moyen de CD4 entre les femmes exposées à la NVPmd et les femmes non exposées après six mois de MARV (+202 vs +182 cellules/mm³ ; $p = 0,20$) ou 12 mois de MARV (+201 vs +211

cellules/mm³ ; $p = 0,60$). De même, les femmes exposées à la NVPmd n'avaient pas plus de risque d'être en échec clinique (HR : 1,1 (0,8-1,5)) que les femmes non exposées à la NVPmd (78).

Une étude récente qui vient d'être publiée par une équipe basée en Zambie a montré que l'efficacité ultérieure d'une MARV contenant la NVP chez les femmes exposées à la NVPmd était fonction du délai entre l'exposition et l'initiation de cette MARV. Globalement, sur les 161 femmes exposées à la NVPmd, 70,8% avaient une charge virale indétectable (< 400 copies/mL) à six mois. A six mois, seulement 37,5% des femmes avaient une charge virale indétectable quand le délai entre l'exposition et l'initiation du traitement était inférieur à six mois, comparé à 59,1% quand ce délai était compris entre 6-12 mois, à 72,1% quand il était compris entre 12-24 mois et à 77,1% quand il était supérieur à 24 mois ($p = 0,01$; Chi-2 de tendance) (79).

Le tableau 4 (ci-dessous) résume la réponse virologique observée à six et 12 mois dans ces différentes études en fonction d'une exposition préalable à la NVPmd.

Tableau 4. Réponse virologique à six et 12 mois observée dans les études en fonction de l'exposition à la névirapine monodose.

	Délai médian entre l'exposition et l'initiation du traitement (mois)	Charge virale indétectable à six mois		Charge virale indétectable à 12 mois
		< 50 copies/mL n (%)	< 400 copies/mL n (%)	< 400 copies/mL n (%)
Jourdain et al. (Thaïlande)				
Exposés à la NVPmd (n=221)	6,1	92 (48,9)	ND (67,0)	ND (62,0)
Non exposés à la NVPmd (48)	-	28 (68,3)	ND (77,0)	ND (77,0)
Lockman et al (Bostwana)				
Exposées à la NVPmd (n=112)	12,3	ND	89 (81,6)	86 (80,3)
Non exposées à la NVPmd (n=106)	-	ND	95 (95,0)	85 (90,4)
Coovadia (Afrique du Sud)				
Exposées à la NVPmd (n=48)	18-36	48 (100,0)	ND	ND
Non exposées à la NVPmd (23)	-	17 (73,9)	ND	ND
Kuhn et al (Zambie)*				
Exposées à la NVPmd (n=8)	< 6	ND	3 (37,5)	ND
Exposées à la NVPmd (n=22)	6-12	ND	13 (59,1)	ND
Exposées à la NVPmd (n=61)	12-24	ND	44 (72,1)	ND
Exposées à la NVPmd (n=70)	> 24	ND	54 (77,1)	ND
Coffie et al (Côte d'Ivoire) §				
Exposées à la NVPmd (n=118)	15	ND	ND	29 (75,4)
Non exposées à la NVPmd (n=93)	-	ND	ND	80 (86,0)

NVPmd : Névirapine monodose ; ND : non donné

* étude réalisée uniquement chez les femmes exposées à la NVPmd mais tenant compte du délai entre l'exposition et l'initiation de la MARV

§ charge virale à 500 copies/mL

Bien que la taille d'échantillon de ces différentes études soit limitée, elles montrent globalement que les femmes qui ont reçu la NVPmd pour la PTME ont une moins bonne réponse virologique quand elles reçoivent ultérieurement une MARV contenant la NVP, comparé aux femmes qui n'ont pas été exposées à la NVPmd. Après 12 mois de MARV contenant la NVP, environ 20% à 40% des femmes exposées à la NVPmd étaient en échec virologique, comparé à 10% à 25% des femmes non exposées à la NVPmd. Cependant ces résultats ne sont vraiment différents que lorsque le délai entre l'exposition à la NVPmd et l'initiation de la MARV est inférieur à six mois. En effet, lorsque ce délai est supérieur ou égal à six mois, on n'a pas pu mettre en évidence de différence virologique après six, 12 et 24 mois de traitement. Ces résultats sont donc cohérents avec le fait que les mutations de résistance à la NVP décroissent avec le temps au profit des souches sauvages, bien que des souches mutantes puissent persister jusqu'à deux ans et sont uniquement détectables par des tests très sensibles (81, 82). Ces virus mutants archivés après exposition à la NVPmd peuvent ré-émerger après un traitement de longue durée avec la NVP. Toutefois, la courte durée d'exposition à la NVPmd pourrait limiter le nombre de virus mutants archivés et ainsi expliquer l'absence de différence de la réponse virologique à 12, 18 et 24 mois entre les femmes exposées à la NVPmd et qui ont initié la MARV plus de six mois après leur exposition et les femmes non exposées à la NVPmd. Une évaluation à plus long terme de la réponse chez ces femmes exposées à la NVPmd en comparaison des femmes non exposées à cette molécule pourrait nous aider à mieux comprendre ce phénomène. C'est cette étude que nous avons réalisé à 36 mois. Les analyses sur la réponse immunologique après 36 mois de MARV incluant le 3TC et la NVP ne mettent pas en évidence une différence significative entre les femmes exposées et non exposées. Cependant, les données virologiques n'étant pas disponibles, nos conclusions ne peuvent être que partielles bien qu'intéressant sur le plan clinique.

Les différents résultats des études que nous rapportons sont importants car ils aboutissent à la conclusion partagée qu'en l'absence de tests génotypiques, les femmes préalablement exposées à la NVPmd ne peuvent recevoir une MARV contenant la NVP que si le délai entre l'exposition et l'initiation de la MARV est au moins supérieur à six mois. Après 12 mois de traitement, 10 à 12% de ces femmes seront en échec virologique tout comme le seront les femmes non exposées à la NVPmd. Quant aux femmes dont le délai entre l'exposition à la NVPmd et le début de la MARV est inférieur à six mois, il devrait être conseillé d'éviter la NVP ou l'EFV dans le régime thérapeutique de première ligne. Deux options sont alors possibles. Soit un régime composé de trois INRTs si la maladie n'est pas trop avancée (par exemple les taux de CD4 compris entre 200 et 350 cellules/mm³). L'intérêt de ces trois INRTs est de préserver les IP pour le traitement de 2^{ème} ligne en cas d'échec. Soit un régime à base d'IP si les taux de CD4 sont inférieurs à 200 cellules/mm³.

Ces différentes études soulèvent aussi des questions plus générales. La première concerne le suivi des adultes infectés par le VIH qui est essentiellement basé pour l'instant sur la clinique et le taux de CD4

en Afrique sub-saharienne. La charge virale n'étant réalisée que dans les programmes de recherche ou dans des programmes bien dotés comme en Afrique du Sud car elle est très coûteuse (entre 20 et 30 euros). En se basant donc sur le taux de CD4 et sur la clinique, il n'y a pas de différence de réponse au traitement entre les femmes exposées à la NVPmd et les femmes non exposées à cette molécule. Ces résultats ne sont pas surprenants puisque dans l'ordre chronologique survient d'abord l'échec virologique (lorsque la réplication virale n'est plus contrôlée par le traitement), puis l'échec immunologique (avec les taux de CD4 qui stagnent puis recommencent à descendre après un délai dépendant du niveau de la charge virale) et enfin l'échec clinique quand les taux de CD4 atteignent des zones dites à risque. L'échec immunologique n'est pas donc le meilleur critère pour décider de changer précocement le traitement. Attendre une baisse de l'immunité pour agir expose à un risque de morbidité plus élevé que si l'on agissait avant que l'échec virologique ne retentisse sur l'immunité. Au moment de la détection de l'échec immunologique ou clinique, les patients ont le plus souvent une charge virale très élevée et des mutations de résistance. Compte tenu du fait que l'échec en début de traitement est plus souvent lié à un problème de biodisponibilité, surtout en rapport avec une mauvaise observance, et que l'échec après au moins 12 mois de traitement est lié à un problème de résistance, on pourrait envisager la mesure de la charge virale au moins après 12 mois de traitement avec si possible des tests génotypiques en cas de charge virale élevée pour le choix d'un autre traitement. La communauté scientifique internationale se bat pour que la charge virale voire le test génotypique puissent faire partie de l'arsenal thérapeutique dans les pays à ressources limitées (83, 84).

Les recommandations 2006 de l'OMS pour la PTME si elles étaient systématiquement appliquées pourraient permettre de réduire considérablement la survenue des mutations de résistance à la NVP du fait de l'utilisation de la MARV chez les femmes éligibles au traitement antirétroviral, qui sont les plus à risque de développer des mutations de résistance virale. Cependant, aucune donnée à large échelle n'est actuellement disponible sur la fréquence des mutations de résistance virale chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral après l'utilisation de régimes courts d'antirétroviraux. On peut cependant faire l'hypothèse qu'avec l'adjonction systématique après l'accouchement de la « queue » de Combivir® pendant sept jours, la fréquence des mutations de résistance virale à la NVP sera relativement faible. Ainsi, ces recommandations 2006, avec la double approche proposée, permettront effectivement de minimiser le risque de survenue de mutations de résistance virale à la NVP. Cependant, on peut se poser la question de l'efficacité de cette double approche dans la réduction du taux de TME, y compris pendant la période de l'allaitement, et des risques de l'utilisation de la MARV chez les femmes enceintes. Le chapitre suivant abordera ces différentes questions.

CHAPITRE III
Efficacité et tolérance de la multithérapie antirétrovirale
chez les femmes enceintes

3. Efficacité et tolérance de la multithérapie antirétrovirale chez les femmes enceintes

3.1. Position du problème

Depuis 2004, l'OMS recommande dans les pays à ressources limitées, l'utilisation de la MARV chez les femmes enceintes éligibles au traitement antirétroviral associée à la pratique d'un allaitement exclusif avec sevrage précoce (3, 21). Le choix de la combinaison antirétrovirale nécessite la prise en compte de plusieurs facteurs : les modifications physiologiques survenant au cours de la grossesse, l'efficacité du traitement, le risque de survenue d'effets indésirables graves et le potentiel effet tératogène du traitement.

En Afrique sub-saharienne, le régime de 1^{ère} ligne recommandée chez les adultes éligibles au traitement antirétroviral est composé de deux INRTs et d'un INNRT à cause de sa bonne efficacité, son faible coût et de l'existence d'une forme combinée (3). Chez les femmes enceintes, la combinaison la plus largement utilisée dans cette région est l'association ZDV/3TC/NVP. Cependant, avec cette combinaison, des études réalisées essentiellement dans les pays développés ont rapporté, un risque plus élevé d'hépatotoxicité et/ou de rash sévères chez les femmes, y compris les femmes enceintes, ayant des CD4 supérieurs à 250 cellules/mm³ (85-89). Ainsi, l'OMS recommande d'éviter la NVP chez toutes les femmes, y compris les femmes enceintes, ayant des CD4 compris entre 250 et 350 cellules/mm³, ou s'il n'y a pas d'autres options de l'utiliser avec une surveillance étroite durant les 12 premières semaines de traitement (3). Dans les pays à ressources limitées, chez les femmes enceintes infectées par le VIH et éligibles au traitement antirétroviral, il existe finalement très peu d'options. L'EFV doit être évité durant la grossesse, surtout au cours du 1^{er} trimestre à cause de son effet tératogène, les inhibiteurs de protéase (IP) sont généralement utilisés pour un traitement de seconde ligne en cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne, et une combinaison à base de trois INRTs n'est pas recommandée en première intention car elle est moins efficace qu'une combinaison à base d'INNRT (90) et est à l'origine d'un risque non négligeable de toxicité mitochondriale (91). Dans la plupart des programmes opérationnels des pays de l'Afrique sub-saharienne, la NVP reste ainsi toujours la molécule la plus utilisée dans le traitement de première ligne de l'adulte, et cela indépendamment du taux de CD4 et du sexe (92). Cependant, très peu de données sont disponibles en Afrique sub-saharienne sur le rapport entre l'efficacité d'une MARV à base de NVP dans la réduction de la TME périnatale et postnatale et la tolérance en termes d'effets indésirables graves (grade 3/4) et enfin l'issue des grossesses.

Dans les pays développés, des combinaisons à base d'IP sont les plus utilisées chez les femmes enceintes, avec le LPV/r comme IP de référence. Des études ont montré avec son utilisation des taux

de TME inférieurs à 2% (93), mais une issue défavorable des grossesses avec une fréquence relativement élevée de prématurité et de petit poids de naissance (94-99).

Nous avons voulu étudier cette question à Abidjan au sein du programme MTCT-plus qui est un programme opérationnel de prise en charge familiale et où un régime à base de NVP est fréquemment utilisé indépendamment du taux de CD4: Nous avons ainsi dans cette cohorte :

- évalué l'efficacité de la MARV en termes de taux de transmission périnatale et postnatale chez des femmes éligibles allaitantes en comparaison des femmes non éligibles allaitantes ayant reçu un régime court d'antirétroviraux pour la PTME ;
- estimé l'incidence et rechercher les facteurs de risque de survenue des effets indésirables graves chez les femmes enceintes ayant initié une MARV à base de NVP ;
- documenté l'issue des grossesses chez les femmes sous MARV.

3.2. Efficacité de l'utilisation de la multithérapie dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH

3.2.1. Principaux résultats

Entre août 2003 et avril 2005, 250 femmes enceintes infectées par le VIH et enrôlées dans le programme MTCT-Plus ont bénéficié d'une intervention de PTME : 143 (57%) étaient non éligibles au traitement antirétroviral et ont reçu des régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME et 107 (43%) étaient éligibles au traitement antirétroviral et ont reçu une MARV. Le délai médian entre l'initiation du traitement et l'accouchement était de 46 jours pour les femmes ayant reçu un régime court et de 74 jours pour celles ayant reçu la MARV ($p=0,001$). Trois quart des enfants (75%) ont été allaités pendant une durée médiane de cinq mois.

Globalement, le taux de transmission périnatale était de 2,2% (1,0% dans le groupe MARV et 3,1% dans le groupe PTME) et le taux de transmission postnatale à 12 mois chez les femmes allaitant leur enfant était de 2,9% (1,9% dans le groupe MARV et 3,5% dans le groupe PTME). La probabilité de décéder ou d'être infecté par le VIH était globalement de 4,3% à S4 (4% dans le groupe MARV et 4,3% dans le groupe PTME) et de 11,7% à 12 mois (11,2% dans le groupe MARV et 12,1% dans le groupe PTME).

Parmi les 107 femmes ayant reçu la MARV, huit (7,5%) ont développé des effets indésirables de grade $\frac{3}{4}$ (selon la classification de l'ANRS) (100) dont sept en rapport avec la NVP (rash et/ou

hépatotoxicité) et un en rapport avec la ZDV (anémie). Tous ces effets indésirables ont disparu avec le changement de la molécule en cause et aucun décès n'a été rapporté parmi ces huit femmes.

La fréquence de mortalité périnatale (mort-né et décès dans les 28 premiers jours de vie) était comparable dans les groupes MARV et PTME (6,7% vs 5,6%, respectivement ; $p=0,80$). De même, aucune différence dans la fréquence de prématurité (< 37 SA) n'a été noté entre ces deux groupes (7,8% vs 7,9% respectivement ; $p=1,00$). Cependant, une fréquence plus élevée de petit poids de naissance (< 2500 g) était notée dans le groupe MARV par rapport au groupe PTME (26,3% vs 12,4% ; $p < 0,001$).

L'ensemble de ces résultats a été publié dans la publication reproduite ci-après et dont j'étais le sixième auteur. J'ai participé à l'analyse des données et contribué à la rédaction du manuscrit.

3.2.2. Article Tonwe-Gold et al, *PLoS Med* 2007

**Antiretroviral Treatment and Prevention of
Peripartum and Postpartum HIV Transmission in
West Africa: Evaluation of a Two-tiered Approach**

PLoS Med. 2007; 4: e257

Antiretroviral Treatment and Prevention of Peripartum and Postnatal HIV Transmission in West Africa: Evaluation of a Two-Tiered Approach

Besigin Tonwe-Gold^{1,2,3} , Didier K. Ekouevi^{1,2,3} , Ida Viho^{1,4}, Clarisse Amani-Bosse^{1,4}, Siaka Toure¹, Patrick A. Coffie^{2,3}, François Rouet⁵, Renaud Becquet^{2,3}, Valériane Leroy^{2,3}, Wafaa M. El-Sadr⁶, Elaine J. Abrams⁶, François Dabis^{2,3*}

1 MTCT-Plus Programme, ACONDA, Abidjan, Côte d'Ivoire, **2** Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement, Université Victor Segalen, Bordeaux, France, **3** INSERM Unité 593, Bordeaux, France, **4** ANRS 1201/1202, Ditrane Plus Project, PACCI Collaboration, Abidjan, Côte d'Ivoire, **5** CeDRS Laboratory, Centre Hospitalier Universitaire Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, **6** MTCT-Plus Initiative, International Center for AIDS Care and Treatment Programs, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York, United States of America

Funding: The Abidjan MTCT-Plus care and treatment program is supported by the MTCT-Plus Initiative through the International Center for AIDS Care and Treatment Programs (ICAP) at the Columbia University Mailman School of Public Health, New York. The MTCT-Plus Initiative is funded by several private US foundations (<http://www.mtctplus.org>). The funders of the MTCT Plus Initiative did not have any direct role in the study design, data collection or analysis. The members of the MTCT Plus Initiative Secretariat have agreed on the decision to publish and have helped in the preparation of the manuscript. The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus project on which the MTCT-Plus Abidjan programme was built, was funded by the Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (Paris, France), with additional support from the Charity Sidaction (Paris, France).

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Academic Editor: Lynne Mofenson, National Institute of Child Health and Human Development, United States of America

Citation: Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, Amani-Bosse C, Toure S, et al. (2007) Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: Evaluation of a two-tiered approach. *PLoS Med* 4(8): e257. doi:10.1371/journal.pmed.0040257

Received: November 27, 2006

Accepted: July 11, 2007

Published: August 21, 2007

Copyright: © 2007 Tonwe-Gold et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abbreviations: 3TC, lamivudine; ART, antiretroviral therapy; ARV, antiretroviral; CI, confidence interval; d4T, stavudine; HAART, highly active antiretroviral treatment; IQR, interquartile range; NVP, nevirapine; PMTCT, prevention of mother-to-child transmission of HIV; sc, short course; sd, single dose; WHO, World Health Organization; VL, viral load; ZDV, zidovudine

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: francois.dabis@isped.u-bordeaux2.fr

 These authors contributed equally to this work.

ABSTRACT

Background

Highly active antiretroviral treatment (HAART) has only been recently recommended for HIV-infected pregnant women requiring treatment for their own health in resource-limited settings. However, there are few documented experiences from African countries. We evaluated the short-term (4 wk) and long-term (12 mo) effectiveness of a two-tiered strategy of prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) in Africa: women meeting the eligibility criteria of the World Health Organization (WHO) received HAART, and women with less advanced HIV disease received short-course antiretroviral (scARV) PMTCT regimens.

Methods and Findings

The MTCT-Plus Initiative is a multi-country, family-centred HIV care and treatment program for pregnant and postpartum women and their families. Pregnant women enrolled in Abidjan, Côte d'Ivoire received either HAART for their own health or short-course antiretroviral (scARV) PMTCT regimens according to their clinical and immunological status. Plasma HIV-RNA viral load (VL) was measured to diagnose peripartum infection when infants were 4 wk of age, and HIV final status was documented either by rapid antibody testing when infants were aged ≥ 12 mo or by plasma VL earlier. The Kaplan-Meier method was used to estimate the rate of HIV transmission and HIV-free survival. Between August 2003 and June 2005, 107 women began HAART at a median of 30 wk of gestation, 102 of them with zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), and nevirapine (NVP) and they continued treatment postpartum; 143 other women received scARV for PMTCT, 103 of them with sc(ZDV+3TC) with single-dose NVP during labour. Most (75%) of the infants were breast-fed for a median of 5 mo. Overall, the rate of peripartum HIV transmission was 2.2% (95% confidence interval [CI] 0.3%–4.2%) and the cumulative rate at 12 mo was 5.7% (95% CI 2.5%–9.0%). The overall probability of infant death or infection with HIV was 4.3% (95% CI 1.7%–7.0%) at age week 4 wk and 11.7% (95% CI 7.5%–15.9%) at 12 mo.

Conclusions

This two-tiered strategy appears to be safe and highly effective for short- and long-term PMTCT in resource-constrained settings. These results indicate a further benefit of access to HAART for pregnant women who need treatment for their own health.

The Editors' Summary of this article follows the references.

Introduction

Mother-to-child transmission (MTCT) of HIV-1 is estimated to be the cause of at least 90% of paediatric HIV infections, with more than 700,000 children newly infected in 2006 worldwide [1]. New HIV infections in children are becoming increasingly rare in Western Europe (200 reported in 2004) and the United States (300) [1,2]. In these relatively resource-rich contexts, the availability of highly active antiretroviral therapy (HAART), usually three antiretroviral (ARV) drugs during pregnancy, in combination with the avoidance of breast-feeding and with elective caesarean section, has reduced the transmission rate to less than 2% and resulted in the near elimination of MTCT [1–3].

In sub-Saharan Africa, progress has been made in the last few years toward expanding prevention of MTCT (PMTCT) programs based on trial findings that have demonstrated the efficacy of generally simpler and shorter ARV prophylactic regimens than those used in industrialized countries [4–9]. This expansion has been based primarily on the use of single-dose nevirapine (sdNVP) and, to a lesser extent, short-course antiretroviral (scARV) regimens of one or two drugs administered at the end of pregnancy and followed with sdNVP to prevent peripartum transmission. Postnatal transmission of HIV, resulting in 9.8 new HIV infections per 100 child-years of breast-feeding overall, and occurring most frequently in women with low CD4 T cell counts [10], reduces the long-term overall efficacy of peripartum ARV regimens [11].

World Health Organization (WHO) had set a target of treating three million individuals in the developing world with HAART by 2005 [12], and the United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS committed countries to reducing by 20% the proportion of infants infected with HIV by 2005 [13]. In this context, WHO guidelines for the prevention of perinatal transmission in low-resource settings now recommend using HAART for pregnant women in need of ARV therapy (ART) for their own health [14]. This policy was agreed upon in recognition of the potential impact of HAART on decreasing morbidity and mortality in women with advanced HIV disease, as well as its potentially profound effect on preventing peripartum and postnatal HIV infection. Currently, access to HAART for pregnant women in low-income countries is limited, and there are few documented experiences from African countries [15]. Although HAART is widely used for peripartum PMTCT in industrialized countries [2,3,16], its efficacy and safety have not been fully assessed in resource-limited settings characterised by high HIV seroprevalence, and few data are available to assess the impact of ART on postnatal transmission.

We evaluated a two-tiered PMTCT strategy in pregnant women enrolled at the MTCT-Plus Initiative care and treatment program in Abidjan, Côte d'Ivoire: on the basis of their medical status (CD4 T cell count and WHO stage) they were given either HAART or scARV for PMTCT. HAART was targeted at pregnant women with advanced HIV disease who met WHO eligibility criteria for treatment and scARV regimens for PMTCT were prescribed to women with less advanced HIV disease. We report the safety of HAART in pregnant women and the 4 wk and 12 mo outcomes for infant HIV infection and mortality for this stepped PMTCT strategy.

Methods

Study Design and Participants

This observational cohort included women enrolled in the MTCT-Plus Initiative, a multi-country, comprehensive HIV care and treatment program for pregnant and postpartum women and their families built on existing PMTCT services. It provides pregnant and postpartum women with holistic, family-centred HIV care including HAART to the woman, her partner, and her children [17]. Pregnant women identified as HIV-infected at two community-based antenatal clinics in two low-income urban districts of Abidjan were referred for enrolment into the MTCT-Plus program. The study population included all HIV-infected pregnant women and their live-born infants enrolled between August 2003 and April 2005 and followed until a final paediatric HIV status could be determined. Women were divided into two groups. The first cohort included the HIV-infected pregnant women who were eligible for HAART based on WHO criteria (at high risk of transmission); the second cohort included HIV-infected pregnant women who were not eligible for HAART and received sc-PMTCT (with low risk of transmission).

The MTCT-Plus program was reviewed by the institutional review board (IRB) from Columbia University in 2000 (principal sponsor) and was not considered a research project but rather a demonstration program in the context of the ARV roll-out. Informed consent was not required by the Columbia IRB.

Antiretroviral Regimens

Upon enrolment, all participants were screened for HAART eligibility, defined from August 2003 to December 2004 as: WHO clinical stage 4 irrespective of CD4 T cell count; WHO stage 2 or 3 and CD4 T cell count ≤ 350 cells/mm³; or CD4 T cell count < 200 cells/mm³. These criteria were revised by the MTCT-Plus Initiative in January 2005 to be in compliance with WHO 2005 PMTCT guidelines and to avoid the side effects reported with NVP especially in pregnant women with CD4 T cell count > 250 cells/mm³ [18]; from that time forward, women with WHO stage 2 and CD4 T cell count < 350 cells/mm³ were no longer considered eligible for HAART.

Other criteria taken into account for deciding to initiate HAART were the absence of medical contraindications to HAART as well as major barriers to adherence. Pregnant women who met eligibility criteria initiated HAART as early as 24 wk of gestation according to the last menstruation date, usually with zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and nevirapine (NVP). Treatment continued during labour and postnatally. Pregnant women who were not eligible for HAART received validated scARV prophylactic regimens, usually sc(ZDV+3TC) from 32 wk of gestation (until 3 d postpartum) and sdNVP in labour [9,19], or scZDV from 28 wk, or sdNVP alone, or both scZDV and sdNVP [4,7–9,20]. All infants received ZDV syrup for 7 d and sdNVP syrup on day 3 irrespective of the maternal drug regimen.

Follow-Up Procedures

Clinical classification using the WHO staging system was performed by the physicians at enrolment into the MTCT-Plus program and at each subsequent visit.

Women either used breast milk substitutes if feasible and affordable following WHO guidelines [21] or were encour-

aged to practice exclusive breast-feeding for a maximum of 6 mo and initiate early weaning from 4 mo onwards. Caesarean section was only performed for emergencies. Baseline adherence and psycho-social assessments were done before initiation of HAART, and followed by weekly visits for 8 wk using a standardized checklist of clinical symptoms to detect side effects and ensure adherence. A more detailed clinical evaluation, including symptom review, physical examination, and review of medication adherence was conducted monthly following MTCT-Plus clinical guidelines [22]. Adherence was assessed by physicians or nurses on the basis of a self report consisting of the number of pills taken by the women during the last 7 d preceding each schedule visit (all, most, few, none). Severe adverse events were classified according to international guidelines [23].

Laboratory Procedures

All blood samples of pregnant women who agreed to test were screened on site for HIV antibodies according to a validated algorithm described elsewhere [24]. CD4 T cell count was measured upon enrolment and at intervals of 6 mo. Hepatic and renal functions were measured prior to HAART initiation; liver function tests were repeated 2 wk after treatment initiation and monthly throughout pregnancy for women on HAART. Additional laboratory evaluation was restricted to patients with clinical indications.

Laboratory tests were done at a central reference laboratory (CeDRoS, Abidjan) certified by regional and international quality assurance programs.

The CD4 T cell count and percentage were measured in the antenatal period at the enrolment visit and thereafter every 6 mo after the initiation of the treatment using a dual-platform flow-cytometry technique with an automated blood cell counter (MaxM, Beckman Coulter, <http://www.beckmancoulter.com/>) for absolute lymphocyte count and a flow cytometer (FACScan, Becton Dickinson, <http://www.bdbiosciences.com/>) for measuring the percentage of CD4 T cells (CD4%). Absolute CD4 T cell count was then calculated multiplying the CD4% by the total lymphocyte count. The laboratory quality control procedures included: (i) daily internal controls for both the automated blood cell counter (Coulter 5C cell control, Beckman Coulter) and the flow cytometer (BD multi-check control, Becton Dickinson); (ii) participation in two international assurance quality programs (UK-NEKAS and QASI).

Plasma HIV-RNA viral load (VL) testing for the early diagnosis of paediatric HIV infection was performed using a quantitative real-time RT-PCR technique targeted at the HIV-1 LTR gene as previously validated [25]. The quantification limit of this method was 300 copies/ml with 200 μ l of plasma. All infants were tested at 4 wk of age, and if positive, confirmed with repeat VL testing at 6 wk. Infants with two positive tests were classified as infected peripartum. Infants with a negative VL test at 4 wk of age were classified as uninfected peripartum and were subsequently tested at 12 mo by rapid HIV antibody testing. If the antibody test at 12 mo was positive, we performed a second test for confirmation at 15 mo or later. The HIV infection status of the children who stopped follow-up just after being tested HIV antibody-positive at 12 mo or who had ceased breast-feeding under the age of 2 mo was confirmed by VL testing. HIV antibody-negative or VL-negative children were classified as uninfected. Postnatal transmission was defined as a negative HIV

PCR from a first sample at age 30–180 d followed by a positive VL or antibody test at 12 or 15 mo.

Statistical Analysis

Group comparisons according to ARV regimens used Student *t*-test or nonparametric Mann-Whitney test for quantitative variables, and Chi² test or Fisher exact test for qualitative variables. The first-live born child was used for analysis in the case of multiple births.

Two survival analyses were conducted using two different outcomes in children: HIV infection or HIV-free survival (which is defined as ending at the occurrence of HIV infection or death, whichever came first). Cumulative transmission risks of HIV and (HIV or death) were estimated using both Turnbull method and Kaplan-Meier probabilities. As results were similar (unpublished data), Kaplan-Meier estimates were retained to allow for comparisons between groups using the log-rank test. For survival analysis, time to infection was estimated up to the first positive test for peripartum cases or to the midpoint date between the last negative test and the first positive test for the postnatal cases. Results were expressed in percentages with their 95% confidence intervals (95% CIs). Determinants of HIV infection and (HIV or death) were explored using a Cox model with the following variables: maternal age, ARV regimen, WHO staging, CD4 T cell count, haemoglobinemia, infant feeding practice from birth, birth weight, and child gender. A stepwise descendant multivariate analysis included all variables with *p* < 0.25 in the univariate analysis. Statistical analyses were processed with Stata software, version 9.0 (Stata, <http://www.stata.com/>).

Results

Characteristics of Study Population

Between August 2003 and April 2005, 261 pregnant women with confirmed HIV-1 infection were enrolled and 250 were prescribed ARVs before and/or during delivery: 143 (57%) received scARVs and 107 (43%) received a HAART regimen. Three of the original 261 women were lost to follow-up and eight delivered before an ARV regimen could be initiated (Figure 1).

Maternal baseline characteristics are summarized in Table 1. Overall, median maternal age was 27 y (interquartile range [IQR] 24–31 y) and median gestational age at the time of enrolment was 30 wk (IQR 25–33 wk). Median CD4 T cell count was 338 cells/mm³ (IQR 206–488 cells/mm³) and 44 (17.6%) of the women were classified as WHO clinical stage 3 or 4.

HAART eligibility criteria were met by 104 women; in addition, three women received HAART at the discretion of the physician without fulfilling WHO/MTCT-Plus criteria. The median CD4 T cell count of all 107 women who received HAART was 189 cells/mm³ (IQR 135–266 cells/mm³); 33 (30.9%) of these women were at WHO stage 3 or 4, and 58 (54.1%) had a CD4 T cell count < 200 cells/mm³ (Table 1). Most (102 [95.3%]) received a combination of ZDV, 3TC, and NVP. Five women (4.7%) were prescribed stavudine (d4T), 3TC, and NVP (Figure 1). HAART was initiated at a median of 30 wk of gestation (IQR 27–33 wk) (Table 2). Median duration on HAART until delivery was 74 d (IQR 48–91 d). Of the 93 women treated with HAART \geq 1 mo before delivery, 91% reported complete adherence. All infants born to HAART-

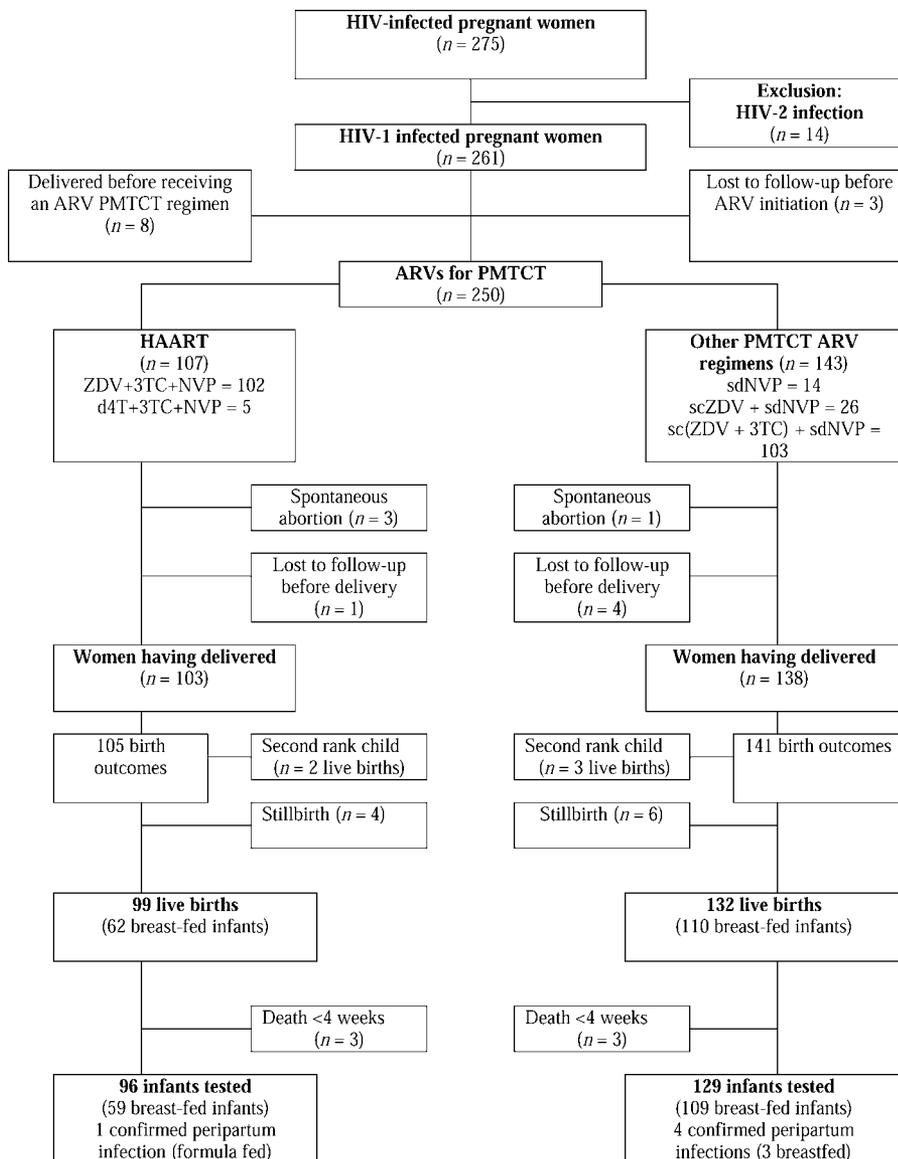


Figure 1. Study Profile

Population included in the estimation of the rate of mother-to-child transmission of HIV in the MTCT-Plus program in Abidjan, Côte d'Ivoire, August 2003 through October 2006. Among the six HIV-infected infants, three had received single dose nevirapine (sdNVP), two short courses of ZDV+sdNVP, and one short course of ZDV+3TC+sdNVP for PMTCT.

d4T= stavudine,

doi:10.1371/journal.pmed.0040257.g001

treated women received sdNVP at 3 d of life and 1 wk of ZDV syrup.

Among the 143 pregnant women who received scARV for PMTCT, the median CD4 T cell count was 467 cells/mm³ (IQR 368–602 cells/mm³) and 11 (7.7%) had WHO stage 3 HIV disease at the time of enrolment (Table 1). Median gestational age at prophylaxis initiation was 34 wk (IQR 32–36 wk) and median number of days on scARV drug regimens was 46 d (IQR 31–65 d) (Table 2); 103 women (72.0%) received sc(ZDV+3TC) with sdNVP during labour, 26 (18.2%) scZDV with sdNVP, and 14 (9.8%) sdNVP alone (Figure 1).

Among the 241 women who had pregnancy outcomes for the analysis (Figure 1), 172 (71.3%) initiated breast-feeding at birth (62 in the HAART group and 110 in the scARV for PMTCT group). The overall median duration of breast-

feeding was 5.4 mo (IQR 4.0–6.8 mo) and was slightly longer in the scARV for PMTCT group (5.8 mo) than in the HAART group (4.6 mo) ($p = 0.010$).

Effectiveness of ARV Regimens at 4 Weeks and 12 Months

Excluding the second child of five multiple births, there were 241 pregnancy outcomes for the present analysis (Figure 1). Four (3.9%) and 6 (4.3%) stillbirths were reported in the HAART and the scARV for PMTCT groups, respectively ($p = 1.00$). HIV infection status could not be determined for six live-born children (three in each group), who died in the first week of life before a blood sample could be collected (Figure 1). Overall, among the 231 neonates at risk of HIV infection, 172 (75.1%) initiated breast-feeding, of whom 168 were tested for HIV at the age of 4 wk. Overall HIV infection status could

Table 1. Maternal Characteristics of HIV-Infected Pregnant Women Having Initiated an ARV Regimen for PMTCT in the MTCT-Plus Program, Abidjan (Côte d'Ivoire), 2003–2005

Category	Group	Total (n = 250)	Treatment: HAART (n = 107)	Treatment: scARV (n = 143)	p-Value
Age, y	Median (IQR)	27 (24–31)	28 (25–31)	27 (23–30)	0.02
Gestational age at enrolment, wk	Median (IQR)	30 (25–33)	27 (24–32)	32 (28–33)	<0.001
	<28	88 (35.2)	56 (52.3)	32 (22.3)	<0.001
	28–32	57 (22.8)	24 (22.4)	33 (23.1)	
	>32	105 (42.0)	27 (25.3)	78 (54.6)	
WHO staging	Stage 1	105 (42.0)	15 (14.0)	90 (62.9)	<0.001
	Stage 2	101 (40.4)	59 (55.1)	42 (29.4)	
	Stage 3	41 (16.4)	30 (28.1)	11 (7.7)	
	Stage 4	3 (1.2)	3 (2.8)	0 (0.0)	
CD4 T cell count at enrolment, cells/mm ³	Median (IQR)	338 (206–488)	189 (135–266)	467 (368–602)	<0.001
	<200	58 (23.2)	58 (54.1)	0 (0.0)	<0.001
	200–350	74 (29.6)	47 (44.0)	27 (18.9)	
	350–500	61 (24.4)	2 (1.9)	59 (41.3)	
	≥500	57 (22.8)	0 (0.9)	57 (39.8)	
CD4 T cell count at enrolment, %	Median (IQR)	22.0 (16.0–28.9)	15.9 (10.7–19.9)	27.1 (23.2–34.0)	<0.001
	<15	48 (19.2)	43 (40.2)	5 (3.5)	<0.001
	15–20	45 (18.0)	38 (35.5)	7 (4.9)	
	20–25	60 (24.0)	20 (18.7)	40 (27.9)	
	≥25	97 (38.8)	6 (5.6)	91 (63.7)	
Haemoglobin level, g/dl	Median (IQR)	9.5 (8.9–10.1)	9.7 (8.8–10.7)	9.5 (8.9–10.1)	0.250
Eligible for HAART	n (%)	105 (42.0)	104 (97.2) ^a	1 (0.7) ^b	<0.001

Unless otherwise indicated, data are presented as n (%).

^aThree women received HAART based on the physician indication only (CD4 T cells <355 cells/mm³ and history of multiple stillbirths) without fulfilling WHO/MTCT-Plus eligibility criteria.

^bOne pregnant woman was eligible for HAART according to WHO criteria, refused to take HAART for herself but accepted an ARV short-course prophylactic regimen for PMTCT.

doi:10.1371/journal.pmed.0040257.t001

be ascertained for 225 children (97.4%), among whom 12 were diagnosed as HIV-infected (Table 3): five were diagnosed by the age of 4 wk, three more by the age of 3 mo, and the remaining four by the age of 12 mo (Figure 2). The overall probability of confirmed peripartum HIV infection was 2.2% (95% CI 0.3%–4.2%): 1.0% (95% CI 0.0%–3.1%) in the HAART group and 3.1% (95% CI 0.1%–6.1%) in the scARV for PMTCT group (Table 4). At 12 mo, 5.7% (95% CI 2.5%–9.0%) of the infants were diagnosed as HIV-infected: 3.3% (95% CI 0.0%–6.9%) in the HAART group and 7.5% (95% CI 2.8%–12.3%) in the scARV for PMTCT group (log-rank test, $p = 0.18$). No statistically significant difference was found according to the infant feeding practice ($p = 0.48$). In multivariate analysis, low birth weight (<2,500 g) was the

only factor associated with acquisition of HIV infection, with an adjusted hazard ratio of 5.63 (95% CI 1.62–19.49, $p = 0.006$), controlling for infant feeding practice, gender, maternal ARV drug regimen, WHO staging, absolute CD4 T count, haemoglobin level, and age at baseline.

Postnatal Transmission

The postnatal transmission risk was estimated among all children who were RT-PCR HIV-negative at age 4 wk (Figure 2). Subsequent pediatric diagnostic assessment was not possible for 21 children: 11 were lost to follow-up (ten in the scARV for PMTCT group and one in the HAART group), and ten had died (four in the scARV for PMTCT group and six in the HAART group). The definitive HIV infection status could not be determined for five children who were antibody-

Table 2. Antiretroviral Drug Regimen Characteristics in Pregnant Women Enrolled in the MTCT-Plus Program in Abidjan (Côte d'Ivoire), 2003–2005

Category	Characteristics	Total	HAART	scARV	p-Value
Initiation, in weeks of amenorrhea	n	250	107	143	
	Median (IQR)	32 (29–34)	30 (27–33)	34 (32–36)	<0.001
	<28, n (%)	52 (20.8)	52 (48.6)	—	<0.001
	28–31, n (%)	72 (28.8)	18 (16.8)	54 (37.8)	
	32–35, n (%)	101 (40.4)	34 (31.8)	67 (46.8)	
	≥36, n (%)	25 (10.0)	3 (2.8)	22 (15.4)	
Duration of treatment until delivery, d ^a	n	241	103	138	
	Median (IQR)	55 (38–78)	74 (48–91)	46 (31–65)	0.001
	<30, n (%)	43 (17.8)	10 (9.7)	33 (23.9)	<0.001
	30–90, n (%)	162 (67.2)	66 (64.1)	96 (69.6)	

^a88 women in the HAART group continued antiretroviral treatment until at least the final paediatric HIV diagnosis.

doi:10.1371/journal.pmed.0040257.t002

Table 3. Description of the 12 Cases of Paediatric HIV Infection in the MTCT-Plus Program in Abidjan (Côte d'Ivoire), 2003–2006

ID #	Maternal WHO Stage	Absolute CD4 T Cell Count (%)	ARV Regimen	Duration of Exposure ^a	Sex of Infant	Birth Weight, Grams	Infant Feeding	Death	Timing of HIV Infection
11109	2	283 (18.9)	ZDV/3TC/NVP	29	Female	2,700	BF	No	Unknown ^b
11487	2	309 (15.9)	ZDV/3TC/NVP	88 ^c	Male	2,100	FF	Day 59	Peripartum
11751	4	242 (18.8)	ZDV/3TC/NVP	52	Male	2,000	BF	No	Postnatal
11002	1	433(21.8)	sc(ZDV/3TC)+sdNVP	55	Male	3,600	BF	No	Postnatal
11775	2	363 (14.0)	Sc(ZDV/3TC)+sdNVP	23	Male	2,600	BF	Day 60	Peripartum
11417	2	386 (11.5)	scZDV+sdNVP	48	Male	2,400	BF	No	Unknown ^b
11591	2	391 (23.7)	scZDV+sdNVP	19	Male	2,100	BF	Day 305	Postnatal
11603	2	529 (26.9)	scZDV+sdNVP	92	Female	3,000	BF	No	Unknown ^b
11443	3	738 (23.7)	sdNVP	1	Female	2,915	FF	No	Peripartum
11539	1	946 (44.1)	sdNVP	1	Male	2,860	BF	No	Postnatal
11378	1	522 (32.0)	sdNVP	1	Female	3,350	BF	No	Peripartum
11589	1	739 (31.8)	sdNVP	1	Male	2,460	BF	No	Peripartum

^aExposure to antiretroviral drugs until delivery.

^bUnknown: first test positive between D60 and D90.

^cTreatment was stopped 2 wk before delivery owing to the diagnosis of tuberculosis.

BF, breast-feeding; FF, formula feeding

doi:10.1371/journal.pmed.0040257.t003

negative but still breast-fed at 12 mo of age. A total of 191 infants were thus included in this analysis (87 in the HAART group and 104 in the scARV for PMTCT group) including 138 breast-fed infants (52 in the HAART group and 86 in the scARV for PMTCT group). The median duration on HAART in breast-feeding women was 14.9 mo (IQR 14.5–16.2 mo) when the final paediatric HIV status was ascertained. Overall, four infants had a confirmed postnatal infection (2.3% [95% CI 0.8%–7.3%]). In the HAART group, one case of postnatal infection was identified among 52 infants (1.9% [95% CI 0.04%–10.2%]) breast-fed for a median of 4.7 mo (IQR 3.3–6.3 mo). In the scARV for PMTCT group, three cases of postnatal infection were identified among 86 infants (3.5% [95% CI 0.7%–9.9%]) breast-fed for a median of 5.7 mo (IQR 4.3–7.1 mo). If we hypothesize that the three cases with unknown timing are possible postnatal cases, the rate of postnatal transmission could be 3.8% (0.4%–12.9%) in the HAART group and 5.7% (1.8%–12.7%) in the PMTCT group. No case of postnatal infection was identified among the 53 infants who were formula fed (upper limit of 95% CI, 6.7%). One death of an HIV-infected formula-fed infant was reported (Table 5).

12-Month Infant HIV-Free Survival and Death According to Maternal ARV Regimens

The overall probability of HIV infection or death among infants aged 12 mo of all women enrolled in this study was 11.7% (95% CI 7.5%–15.9%); the probability was 11.2% (95% CI 5.0%–17.4%) among infants born to HAART-treated women, and 12.1% (95% CI 6.4%–17.9%) among infants whose mothers received scARV for PMTCT only (log-rank test, $p = 0.90$) (Table 4). In multivariate analysis, two factors were associated with the occurrence of HIV infection or death ($n = 231$): low birth weight (adjusted hazard ratio = 3.71 [95% CI 1.53–9.03], $p = 0.004$) and female sex (adjusted hazard ratio = 0.35 [95% CI 0.14–0.88], $p = 0.035$), after controlling for infant feeding practice, maternal ARV drug regimen, WHO staging, absolute CD4 T count, haemoglobin level, and age at baseline.

A total of 18 deaths were reported in this cohort: of 99

infants born to woman who had initiated HAART during pregnancy, ten (10.1%) died, and among 132 infants who were born to women who received short-course antiretroviral prophylaxis, eight (6.0%) died. The data on infant mortality are summarized according to the maternal ARV regimen in Table 5. Twelve of the 18 deaths occurred in a medical facility where a plausible cause was recorded. Due to the intensive follow-up of mothers on HAART, eight out of the ten infant deaths in this group were documented, compared to only four of the eight deaths in the scARV for PMTCT group.

Maternal Adverse Events

As detailed in Table 6, nine (8.4%) of 107 pregnant women initiating HAART required one change to their ARV regimen before delivery. One woman was changed from NVP to efavirenz at week 6 of treatment (gestational age 32 wk) after diagnosis of tuberculosis. Eight women (7.5%) developed grade 3 or 4 adverse events attributed to HAART: five women developed grade 3 mucocutaneous rash attributed to NVP and were switched to nelfinavir, and two women developed grade 4 liver toxicity attributed to NVP, with alanine aminotransferase levels over 50 times and over 5 times the upper limit of normal value, respectively in the two groups of women; one woman developed severe anaemia attributed to ZDV. All events resolved with drug changes and no deaths were reported. In the cohort of women receiving scARV for PMTCT, no grade 3 or 4 toxicities were observed and no ART changes were made.

Neonatal Adverse Events

As shown in Figure 1, the frequency of perinatal deaths (stillbirths and neonatal deaths in the first 28 d of life) was comparable in the HAART and scARV for PMTCT groups: 6.7% and 5.6%, respectively ($p = 0.80$). No significant difference in the rates of premature births (gestational age <37 wk) was noted between the two groups (7.8% and 7.9% respectively, $p = 1.00$). However, a higher proportion of low birth weight (<2,500 g) was observed in neonates whose mothers had received HAART, 26.3% compared with 12.4% among those having received a scARV for PMTCT regimen (p

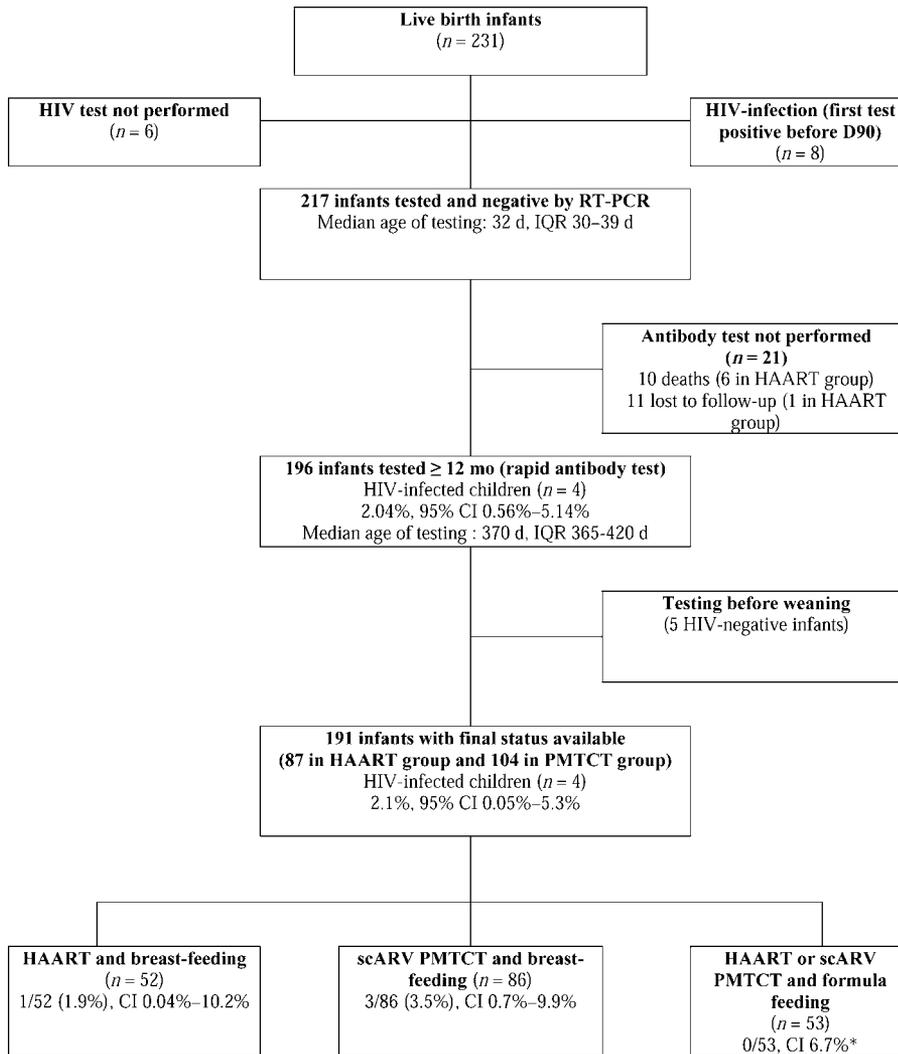


Figure 2. Postnatal HIV-1 Transmission

Profile of postnatal transmission study in the MTCT-Plus Program in Abidjan, Côte d'Ivoire, August 2003 through October 2006

*Upper limit of 95% confidence interval.

doi:10.1371/journal.pmed.0040257.g002

< 0.001). These differences persisted after adjusting for maternal body mass index, CD4 T cell count, and WHO clinical stage.

Discussion

We evaluated a two-tiered PMTCT strategy in which treatment was selected based on maternal medical status (as indicated by CD4 T cell count and WHO staging) in a West African population. HAART was prescribed to pregnant women with advanced HIV disease who met WHO eligibility criteria based on their own health status, whereas short-course various combinations of ARV regimens for PMTCT were given to pregnant women with less advanced HIV disease, who did not qualify for HAART. Three-quarters of the infants were breast-fed, for a median of 5.4 mo. Overall, the rate of peripartum HIV transmission was 2.2%, the cumulative rate of infant HIV infection at 12 mo was 5.7%, and the 12-mo HIV-free survival was 88.3%, without measurable differences between the two groups.

The rate of peripartum MTCT that we observed in women on HAART was very low (1.0%), similar to rates reported

from industrialized countries [2,3], despite a later identification of HIV infection during pregnancy, and a relatively short duration of HAART prior to delivery. In the Women and Infants Transmission Study in the US, HIV-1 transmission rate was 1.2% in infants whose mothers had received HAART but did not breast-feed [3]. Similarly, the European Collaborative Study Group reported the decline of MTCT transmission rates from 15.5% in 1994, to 5.1% in 1997–1998, and down to 0.99% in 2001–2002, i.e., when HAART became more widely used [2].

The maternal and PMTCT benefits of HAART initiated during pregnancy that have been described in the industrialized world may differ for populations from sub-Saharan Africa because of the wider spectrum of opportunistic diseases, the deeper level of immunodeficiency at which they occur [26], and the poorer nutritional background and obstetrical conditions. In the DREAM cohort in Mozambique where formula feeding was systematic, pregnant women initiated a ZDV/NVP/3TC HAART combination at 25 wk of gestation, irrespective of clinical or immunological staging; the rate of HIV transmission from mother to infant was 1.2%

Table 4. Kaplan-Meier Probabilities of HIV Infection in Children Born Alive and Probabilities of Acquiring HIV or Dying MTCT-Plus Program, Abidjan (Côte d'Ivoire), 2003–2006

Age	Probability of HIV Infection, Total Study (E/N = 12/225)		Probability of HIV Infection or Death, Total Study (E/N = 26/231)		Probability of HIV Infection, HAART (E/N = 3/96) ^a		Probability of HIV Infection or Death, HAART (E/N = 11/99) ^b		Probability of HIV Infection, scARV (E/N = 9/129) ^a		Probability of HIV Infection or Death scARV (E/N = 15/132) ^b	
	E/N	HIV Infection (95% CI)	E/N	HIV or Death (95% CI)	E/N	HIV Infection (95% CI)	E/N	HIV or Death (95% CI)	E/N	HIV Infection (95% CI)	E/N	HIV or Death (95% CI)
1 mo	5/214	2.2 (0.3–4.2)	10/218	4.3 (1.7–7.0)	1/95	1.0 (0.0–3.1)	4/95	4.0 (0.0–7.9)	4/122	3.1 (0.1–6.1)	6/123	4.6 (1.0–8.1)
3 mo	8/197	3.7 (1.2–6.2)	16/203	7.1 (3.7–10.4)	2/88	2.2 (0.0–5.1)	8/90	8.1 (2.7–13.5)	6/109	4.9 (1.1–8.7)	8/113	6.2 (2.0–10.4)
6 mo	11/192	5.2 (2.2–8.2)	24/194	10.8 (6.7–14.8)	3/86	3.3 (0.0–6.9)	11/87	11.2 (5.0–17.4)	8/106	6.6 (2.2–11.1)	13/107	10.4 (5.0–15.8)
12 mo	12/188	5.7 (2.5–9.0)	26/189	11.7 (7.5–15.9)	3/86	3.3 (0.0–6.9)	11/87	11.2 (5.0–17.4)	9/102	7.5 (2.8–12.3)	15/102	12.1 (6.4–17.9)

^aLog-rank test comparing 12 mo probabilities of HIV infection in HAART and other ARV PMTCT regimens, $p = 0.18$.

^bLog-rank test comparing 12 mo probabilities of HIV infection or death in HAART and other ARV PMTCT regimens, $p = 0.90$. E, event (ie., HIV infection or death); N, number of children exposed.

doi:10.1371/journal.pmed.0040257.t004

at infant age of 1 mo [27]. HAART was continued in this cohort up to 6 mo postdelivery for those not requiring therapy for their own health, while the others continued treatment indefinitely. We observed a comparable 1 mo of age rate of transmission with a more targeted prescription of HAART. As emphasized in the recently published WHO PMTCT guidelines, it is critically important that pregnant women who are eligible for HAART receive such treatment for the sake of their own health as well as for reducing MTCT [14]. Women with advanced HIV disease are at the highest risks both for HIV-related morbidity and mortality and for transmitting HIV to their child [28]. By decreasing the mother's plasma HIV VL and enhancing immune function, a targeted HAART both treats the mother's own HIV infection and reduces dramatically the likelihood of HIV transmission to the newborn. If HAART is used for PMTCT in women not requiring it for their own health, however, the potential risk to the woman's health of interrupting HAART after delivery and the potential risks of continuous HAART exposure to uninfected infants are unclear.

We observed low rates of postnatal transmission in both HAART-treated women and those receiving scARV for PMTCT only. These results were observed in conditions of short breast-feeding exposure with an overall median duration of 5.4 mo. We observed one case of postnatal HIV transmission among 52 breast-fed infants of HAART-treated mothers and 3/86 among the breast-fed infants of women on scARV regimens. There was no statistically significant difference between the two groups, although sample size was limited; this study was not designed to answer the question “does HAART substantially reduce postnatal transmission risk? While HAART might diminish postnatal MTCT because it suppresses cell-free HIV RNA in breast milk, other data counteract this hypothesis [29]. Further studies are needed to document the long-term safety and efficacy of HAART for the prevention of breast-feeding-associated HIV transmission, including among children breast-fed for long periods.

The universal use of HAART in HIV-infected pregnant women irrespective of their clinical or immune status could have several advantages, as shown in resource-rich countries. It avoids using scARV prophylactic regimens, which though effective in reducing MTCT, do not benefit the women's health and are associated with some risk of development of HIV resistance in the mother and infant, particularly with sdNVP [19,30]. However, in low-resource settings, many challenges hinder the universal use of HAART for all pregnant women, including limited access to ARVs, uncertain effects on maternal health from the short-term use of HAART with postpartum interruption, and toxicity concerns about NVP-containing HAART in women with higher CD4 T cell counts [18,31]. It is therefore reassuring that the selective use of HAART by HIV-infected pregnant women with advanced disease, and scARV for PMTCT by pregnant women with less advanced disease yield equivalent results in terms of HIV-free survival in their infants. Furthermore, the use of a ZDV+3TC postpartum “tail” for 7 d reduces the risk of acquiring viral resistance in women receiving scARV for PMTCT including sdNVP [19,32].

We observed a relatively low rate of severe adverse events in HAART-treated HIV-infected pregnant women. Adverse events that did occur were rapidly resolved with appropriate drug management, and unexpected toxicities were absent;

Table 5. Description of the Occurrence of Pediatric Death in the MTCT-Plus Program in MTCT-Plus Program, Abidjan (Côte d'Ivoire), 2003–2006

Infant ID	Age at Death (Day Postpartum)	Mother's PMTCT Regimen	Cause of Death	HIV Status Week 4	Infant Feeding at Birth
11129	D1	HAART	ND	Not tested	BF
11036	D4	HAART	ND	Not tested	BF
11615	D24	HAART	Neonatal infection	Not tested	BF
11354	D55	HAART	SIDS	Negative	BF
11487	D59	HAART	Epistaxis	Positive	FF
11328	D62	HAART	Anaemia	Negative	BF
11012	D 72	HAART	Isolated fever	Negative	BF
11232	D135	HAART	Congenital abnormalities	Negative	BF
11102	D160	HAART	Respiratory distress	Negative	BF
11263	D495	HAART	Anaemia	Negative	BF
11733	D0	scZDV+sdNVP	ND	Not tested	BF
11219	D0	sc(ZDV+3TC)+sdNVP	ND	Not tested	BF
11015	D1	sc(ZDV+3TC)+sdNVP	ND	Not tested	Not specified
11139	D1	sc(ZDV+3TC)+sdNVP	ND	Not tested	Not specified
11376	D123	sc(ZDV+3TC)+sdNVP	Convulsions	Negative	BF
11711	D178	sc(ZDV+3TC)+sdNVP	Respiratory distress	Negative	BF
11619	D274	scZDV+sdNVP	Respiratory distress	Negative	BF
11591	D305	scZDV+sdNVP	Malnutrition	Negative	BF

BF, breast-feeding; FF, formula-feeding; ND, not documented (infant not seen in clinical center, but death reported by the mother); SIDS, sudden infant death syndrome.
doi:10.1371/journal.pmed.0040257.t005

together these observations suggest that HAART during pregnancy for women with advanced disease is reasonably safe. Of note, this study did not address the question of the use of NVP-based HAART in women with high CD4 T cell counts. The fact that 7.5% of the women developed toxicities requiring a change of ARV drugs highlights the importance of careful monitoring of pregnant women on HAART. Clinical monitoring can detect many adverse events even without laboratory results: in this study mucocutaneous

rashes constituted more than two-thirds of the maternal adverse events, and one woman had severe anaemia with associated clinical symptoms. However, the diagnosis of severe liver toxicity requires frequent laboratory monitoring during pregnancy. Previous reports on adverse events in pregnant women in Mozambique [15], Kenya [33], and Thailand [34] noted that rates of serious hepatic or cutaneous adverse events among pregnant women receiving NVP-containing HAART were comparable to those observed in

Table 6. Pregnant Women Initiating HAART and Requiring ARV Drug Change before Delivery in the MTCT-Plus Program in Abidjan, Côte d'Ivoire, 2003–2006

ID #	CD4 T cells/mm ^{3a}	WHO Staging ^a	First Line ARV Regimen	Gestational Age (weeks) ^a	Days on Treatment	Reason for Drug Change	New ARV Regimen after Drug Change ^b	Infection Status of Child at 4 Weeks (BF or FF)
10487	309	2	ZDV+3TC+NVP	29	44	Pulmonary tuberculosis	ZDV+3TC+EFV	HIV-infected (FF)
10039	328	2	ZDV+3TC+NVP	26	35	Mucocutaneous rash to NVP grade 3	ZDV+3TC+NLF	HIV-negative (FF)
10115	329	2	ZDV+3TC+NVP	28	110	Mucocutaneous rash to NVP grade 3	ZDV+3TC+NLF	HIV-negative (BF)
10274	206	2	ZDV+3TC+NVP	29	27	Mucocutaneous rash to NVP grade 3	ZDV+3TC+NLF	HIV-negative (FF)
10226	146	1	ZDV+3TC+NVP	25	34	Mucocutaneous rash to NVP grade 3	ZDV+3TC+NLF	HIV-negative (BF)
10725	16	2	ZDV+3TC+NVP	23	42	Mucocutaneous rash to NVP grade 3	ZDV+3TC+NLF	Stillborn
10228	68	2	ZDV+3TC+NVP	26	85	Severe anaemia grade 4	D4T+3TC+NVP	HIV-negative (FF)
10180	111	2	ZDV+3TC+NVP	30	64	Liver toxicity grade 4 >50 normal value	ZDV+3TC+ABC	HIV-negative (BF)
10341	252	3	ZDV+3TC+NVP	29	15	Liver toxicity grade 4 >50 normal value	ZDV+3TC+NLF	HIV-negative (BF)

^aAt HAART initiation.

^bContinued until delivery, except #10487 who reinitiated HAART only 1 mo after delivery.

ABC, abacavir; BF, breast-feeding from birth; EFV, efavirenz; FF, formula feeding from birth.

doi:10.1371/journal.pmed.0040257.t006

nonpregnant individuals. Liver toxicity, as indicated by serial liver function tests, was reported in 6.3% of 606 women in the DREAM cohort who were systematically treated by HAART in Mozambique [35]. In our study, we found a rate of 2% of liver toxicity in HAART-treated pregnant women with advanced disease.

We also found that the rate of low birth weight in infants born to mothers treated with HAART was significantly greater than among those exposed to scARV regimens for PMTCT. HAART exposure has been associated with prematurity in some series [16,36] while other studies have found no association [37,38]. Low birth weight might be related to the fact that the mothers had more advanced HIV disease, rather than being a direct effect of HAART itself. Further assessments of these infant outcomes are underway in our cohort [39].

The main limitation of our study is the cohort sample size, with relatively small numbers per treatment group, thus affecting the precision of some MTCT rates and the power to fully perform statistical comparisons between groups. However, we were able to document that the upper confidence limit of the cumulative MTCT rate at 12 mo was less than 7% in the HAART-treated population where breast-feeding was commonly practiced for 5 mo, whereas natural risk may have exceeded 30% [10,11]. Also this study is not a comparative study, but a description of two tiers with one group receiving HAART and another group a short-course of ARVs for PMTCT based on HIV disease staging. Thus, comparisons between the two tiers should be interpreted with caution. A more convincing group for the comparison would be a group of HIV-infected pregnant women eligible for ART who did not receive it. However, it would be unethical to perform such a study in a setting where HAART is available for women who meet eligibility criteria.

Our team has recently summarized available historical data on HIV-infected pregnant women eligible for ART in the same Abidjan population [40]. We estimated the transmission rate at 6 wk at 26.2% in such women having received antepartum a short-course regimen of 4 wk of ZDV alone and practicing predominant breast-feeding. In a comparable group of ART-eligible women who had received 4 wk of ZDV and sdNVP, with short-term breast-feeding, this rate was 10.1%. At 6 mo the corresponding transmission rates were 41.6% and 15.9%, respectively. It is important to note that, in the current study, the infant HIV-free survival rates in the two groups was 11.2% (HAART tier) and 12.1% (scARV tier), not different between infants born from women with high or low risk of HIV transmission. It remains unclear, however, whether the benefits of maternal HAART were counter-balanced by their effect on infants such as early neonatal death in association with prematurity.

This study has several strengths. First, retention was high, with the final HIV status available in more than 86% of live births and only 2% of infants lost to follow-up among HAART-treated mothers. Second, the high level of adherence achieved is a likely explanation for the low rate of MTCT in the HAART-treated tier. Finally, we demonstrated that it is feasible to screen pregnant women for HIV, assess disease status by performing CD4 T cell counts, and quickly initiate HAART. Those who did not require HAART were treated with standard scART regimens for PMTCT, and the vast majority of women and their families were engaged in long-

term HIV services. This outcome further demonstrates that PMTCT is an excellent entry point for women and families in HIV care and treatment.

In summary, a two-tiered approach to PMTCT, in which pregnant women with advanced HIV disease receive HAART, and those with less advanced disease receive scARV regimens for PMTCT, was safe during pregnancy and highly effective for the prevention of peripartum and postnatal transmission in an African population. While further investigations in other larger or pooled studies are needed to further explore the balance of benefits and risks related to HAART in breast-feeding mothers, our results provide evidence supporting the most recent WHO guidelines [14]. n

Supporting Information

Alternative Language Abstract S1. Translation of the Abstract into French by François Dabis

Found at doi:10.1371/journal.pmed.0040257.sd001 (24 KB DOC).

Text S1. IRB Approval

Ministry of Health of Côte d'Ivoire: National Ethic Committee consent letter.

Found at doi:10.1371/journal.pmed.0040257.sd002 (74 KB PDF).

Text S2. Columbia University Medical Centre IRB for the MTCT Plus Initiative

Found at doi:10.1371/journal.pmed.0040257.sd003 (105 KB PDF).

Text S3. Columbia University Human Subjects Protocol Data Sheet

Found at doi:10.1371/journal.pmed.0040257.sd004 (119 KB PDF).

Text S4. IRB Supporting Letter

Found at doi:10.1371/journal.pmed.0040257.sd005 (386 KB PDF).

Acknowledgments

The authors thank Laurence Dequae-Merchadou for her help with statistical analyses. The authors also thank the Secretariat of the MTCT-Plus Initiative at Columbia University, the ACONDA Côte d'Ivoire team, the CeDReS team, the ANRS Ditrane Plus study clinic team, as well as all patients and families enrolled in this program. Didier Ekouevi was a fellow of the French Charity Sidaction and is a fellow of the European and Developing Clinical Trials Partnership (EDCTP). FR was supported by the French Ministry of Foreign Affairs. RB was a fellow of the French Ministry of Education, Research and Technology and is now a fellow of the French Charity Sidaction. This study was reported in part at the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22–25 February 2005, Boston (Abstract 785) and at the 3rd International AIDS Society on HIV Pathogenesis and Treatment, 24–27 July 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract TuFo0202).

Author contributions. BTG, DKE, WMES, and FD designed the study. BTG, DKE, PAC, VL, and EJA analyzed the data. BTG, IV, CAB, and ST enrolled patients. BTG, DKE, CAB, PAC, RB, VL, WMES, EJA, and FD contributed to writing the paper. BTG collected data/performed experiments. IV monitored the study, supervised the study team, and contributed to the event documentation committee. CAB was responsible for the coordination of the MTCT program in Abidjan. FR was responsible for all biological activities carried out in the CeDReS laboratory (Abidjan, Côte d'Ivoire).

References

- UNAIDS (2006) 2006 Report on the global AIDS epidemic. Available: http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp. Accessed 28 February 2007.
- European Collaborative Study Group (2005) Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40: 458–465.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, et al. (2002) Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29: 484–494.
- Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, et al. (1999)

- Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: A randomised trial. *Lancet* 353: 781–785.
5. Petra Study Team (2002) Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 359: 1178–1186.
 6. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, et al. (2003) A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 187: 725–735.
 7. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, et al. (1999) Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 354: 795–802.
 8. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, et al. (1999) 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: A double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. *Diminution de la Transmission Mere-Enfant*. *Lancet* 353: 786–792.
 9. Dabis F, Bequet L, Ekouevi D, Viho I, Sakarovich C, et al. (2005) Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS* 19: 309–318.
 10. BIHTS (2004) Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: An individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 189: 2154–2166.
 11. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, et al. (2002) Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 16: 631–641.
 12. WHO/UNAIDS (2005) Progress on global access to HIV antiretroviral therapy. An update on 3 by 5. June 2005 Report. Available: <http://www.who.int/3by5/fullreport/june2005.pdf>. Accessed 28 February 2007.
 13. UNGASS (2001) United Nations General Assembly special session on HIV/AIDS. June 2001 Resolution S-26/2 adopted by the United Nations General Assembly: Declaration of commitment on HIV/AIDS. Available: www.un.org/ga/aids/docs/aress262.pdf. Accessed 24 July 2007.
 14. WHO (2006) Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: Towards universal access. Recommendations for a public health approach. Available: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>. Accessed 28 February 2007.
 15. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, et al. (2006) Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 7: 338–344.
 16. Thorne C, Patel D, Newell ML (2004) Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 18: 2337–2339.
 17. Myer L, Rabkin M, Abrams EJ, Rosenfield A, El-Sadr WM (2005) Focus on women: Linking HIV care and treatment with reproductive health services in the MTCT-Plus Initiative. *Reprod Health Matters* 13: 136–146.
 18. Boehringer Ingelheim (2004) Important new safety information. Re: Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE (nevirapine). Available: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/viramune_deardoc_Feb04.pdf. Accessed 28 February 2007.
 19. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe Gold B, Viho I, et al. (2006) Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 193: 482–487.
 20. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, et al. (2004) Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 351: 217–228.
 21. WHO/UNAIDS/UNICEF (1998) HIV and infant feeding: A guide for health-care managers and supervisors [(WHO/FRH/CHD/98.2), UN-AIDS/98.4, UNICEF/PD/NUT/(J)98-2]. Geneva: WHO. Available: http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/NUTRITION/ISBN_92_4_159123_4.htm. Accessed 24 July 2007
 22. International Center for AIDS Care and Treatment Programs (2007) The MTCT Initiative at the Mailman School of Public Health. New York: Columbia University Mailman School of Public Health. Available: www.hiv.gov/gedocs/mn_mtctplus.pdf. Accessed 24 July 2007.
 23. ANRS (Agence Nationale de la Recherche sur le Sida) (2003) Echelle ANRS de cotation de gravité des événements indésirables cliniques graves chez l'adulte. Available: <http://www.anrs.fr/index.php/article/articleview/1358/1/346>. Accessed 28 February 2007.
 24. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, Burgard M, et al. (2004) Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol* 42: 4147–4153.
 25. Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, Burgard M, Inwoley A, et al. (2005) Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *J Clin Microbiol* 43: 2709–2717.
 26. Grant AD, Djomand G, De Cock KM (1997) Natural history and spectrum of disease in adults with HIV/AIDS in Africa. *AIDS* 11: S43–S54.
 27. Marazzi M, Germano P, Guidotti G, Bartolo M, Loureiro S, et al. (2006) Impact of HAART administration during pregnancy and breastfeeding on vertical transmission in sub-Saharan Africa: Results from the DREAM cohort [abstract]. XVI International AIDS Conference, 2006 14–18 August; Toronto, Canada. Abstract no. WEPE0545. Available: <http://www.ias.se/Default.aspx?pageId=11&abstractId=2198673>. Accessed 24 July 2007
 28. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, et al. (1999) Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 341: 394–402.
 29. Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, Smeaton LM, Thior I, Wester C, et al. (2005) Highly active antiretroviral therapy started during pregnancy or postpartum suppresses HIV-1 RNA, but not DNA, in breast milk. *J Infect Dis* 192: 713–719.
 30. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, et al. (2005) Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 192: 30–36.
 31. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, et al. (2005) Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36: 772–776.
 32. McIntyre J, Martinson N, Boltz V (2005) Single dose nevirapine combined with a short course Combivir for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and infant resistant virus [abstract]. 3rd IAS conference; 2005 24–27 July; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract no. TuFo2004. Available <http://www.ias.se/Default.aspx?pageId=11&abstractId=2176901>. Accessed 24 July 2007.
 33. Thomas T, Amornkul P, Mwidau J, Masaba R, Slutsker L, et al. (2005) Preliminary findings: Incidence of serious adverse events attributed to nevirapine among women enrolled in an ongoing trial using HAART to prevent mother-to-child HIV transmission [abstract]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; 2005 22–25 February; Boston. Abstract no. 809. Available <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25543.htm>. Accessed 24 July 2007.
 34. Phanuphak N, Apronpong T, Intarasuk S, Teeratakulpisarn S, Phanuphak P (2005) Toxicities from nevirapine in HIV-infected males and females, including pregnant females with various CD4 cell counts. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; 2005 22–25 February; Boston. Abstract no. 21. Available: <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/24344.htm>. Accessed 24 July 2007
 35. Palombi L, Germano P, Liotta G, Perno C, Narciso P, et al. (2005) HAART in pregnancy: Safety, effectiveness, and protection from viral resistance: Results from the DREAM Cohort [abstract]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; 2005 22–25 February; Boston. Abstract no. 67. Available: <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25371.htm>. Accessed 24 July 2007.
 36. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ (2006) Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 193: 1195–1201.
 37. Szlyd EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, et al. (2006) Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS* 20: 2345–2353.
 38. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, et al. (2002) Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 346: 1863–1870.
 39. Toure H, Tonwe-Gold B, Becquet R, Kone M, Ayekoe I, et al. (2005) Adverse pregnancy outcomes in HIV infected women treated with HAART in Abidjan Côte d'Ivoire [abstract]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2005 24–27 July; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract no. TuFo0202. Available: <http://www.ias.se/Default.aspx?pageId=11&abstractId=2177571>. Accessed 24 July 2007.
 40. Leroy V, Ekouevi DK, Dequae-Merchadou L, Viho I, Becquet T, et al. (2006) 18-month effectiveness of short-course perinatal antiretroviral regimens combined to infant-feeding interventions for PMTCT in Abidjan, Côte d'Ivoire. DITRAME PLUS ANRS 1201/1202 2001–2005 [abstract]. XVI International AIDS Conference; 2006 14–18 August; Toronto, Canada. Abstract no. THAC010. Available: <http://www.ias.se/Default.aspx?pageId=11&abstractId=2197705>. Accessed 24 July 2007.

Editors' Summary

Background Effective treatments are available to prevent AIDS in people who are infected with HIV, but not everyone with HIV needs to take medication. Usually, anti-HIV medication is recommended only for those whose immune systems have been significantly affected by the virus, as evidenced by symptoms or by the results of a blood test, the CD4 lymphocyte ("T cell") count. Treating HIV usually requires a combination of three or more medications. These combinations (called HAART) must be taken every day, can cause complications, and can be expensive.

Worldwide, more than half a million children became infected with HIV each year. Most of these children acquire HIV from their mothers during pregnancy or around the time of birth. If a pregnant woman with HIV takes HAART, her chances of passing HIV to the baby are greatly reduced, but the possible side effects of HAART on the baby are not known. Also, most transmission of HIV from mothers to babies occurs in poor countries where supplies of HAART are limited. For these reasons, World Health Organization (WHO) does not recommend that every pregnant woman receive HAART to prevent HIV transmission to the baby, unless the woman needs HAART for her own health (for example if her T cells are low or she has severe symptoms of HIV infection). For pregnant women with HIV who do not need to take HAART for their own health, less complicated treatments, involving a short course of one or two HIV drugs, can be used to reduce the risk of passing HIV to the baby.

Why Was This Study Done? The WHO recommendations for HAART in pregnancy are based on the best available evidence, but it is important to know how well they work in actual practice. The authors of this study were providing HIV treatment to pregnant women with HIV in West Africa through an established clinic program in Abidjan, Côte d'Ivoire, and wanted to see how well the WHO recommendations for HAART or short-course treatments, depending on the mother's condition, were working to protect babies from HIV infection.

What Did the Researchers Do and Find? The researchers studied 250 HIV-infected pregnant women who received HIV medications in the Abidjan program between mid-2003 and mid-2005. In accordance with WHO guidelines, 107 women began HAART for their own health during pregnancy, and 143 women did not qualify for HAART but received other short course treatments (scARV) to prevent HIV transmission to their babies. The authors monitored mothers and babies for treatment side effects and tested the babies for HIV infection up to age 1 y.

They found that HAART was relatively safe during pregnancy, although babies born to women on HAART were more likely (26.3%)

to have low birth weight than babies born to women who received scARV (12.4%). Also, 7.5% of women on HAART developed side effects requiring a change in their medications. Combining the results from HAART and scART groups, the chance of HIV transmission around the time of birth was 2.2%, increasing to 5.7% at age 1 y. (Three-quarters of the infants were breast-fed; safe water for mixing formula was not reliably available.) The study found no difference in risk of HIV infection between babies whose mothers received HAART and those whose mothers received scARV according to guidelines.

What Do These Findings Mean? These results support the safety and effectiveness of the WHO two-tiered approach for preventing mother-to-child transmission. This study was not designed to compare HAART to scART directly, because the women who received HAART were the ones with more advanced HIV infection, which might have affected their babies in many ways.

Compared to earlier pregnancy studies of HAART in rich countries, this study of the WHO approach in West Africa showed similar success in protecting infants from HIV infection around the time of birth. Unfortunately, because formula feeding was not generally available in resource-limited settings, protection declined over the first year of life with breast-feeding, but some protection remained.

This study confirms that close monitoring of pregnant women on HAART is necessary, so that drugs can be changed if side effects develop. The study does not tell us whether using scARV in pregnancy might change the virus in ways that would make it more difficult to treat the same women with HAART later if they needed it. The reason for low birth weight in some babies born to mothers on HAART is unclear. It may be because the women who needed HAART had more severe health problems from their HIV, or it may be a result of the HAART itself.

Additional Information. Please access these Web sites via the online version of this summary at <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040257>.

- World Health Organization has a page on prevention of mother-to-child transmission of HIV
- "Women, Children, and HIV" is a resource site from the François Xavier Bagnoud Center and UCSF
- The MTCT-Plus initiative at Columbia University supports the programs in Abidjan

3.2.3. Discussion et perspectives

Une double stratégie est actuellement recommandée par l'OMS pour la PTME conciliant l'objectif de réduction de la TME et les objectifs de traitement des femmes qui sont à un stade avancé de leur maladie. Cette stratégie aujourd'hui proposée est basée sur les preuves établies au cours des différents essais cliniques qui ont été rapportés dans la littérature. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude autre que celle à laquelle nous avons participé à Abidjan ayant évalué l'efficacité de cette double approche avec d'une part les femmes éligibles au traitement antirétroviral recevant la MARV et d'autre part les femmes non éligibles au traitement antirétroviral recevant des régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME.

Notre étude a globalement montré que les taux de transmission périnatale et postnatale à 12 mois étaient relativement bas (< 3%) aussi bien chez les femmes éligibles au traitement ayant reçu la MARV que chez les femmes non éligibles ayant reçu des régimes courts de PTME, probablement à cause de la pratique d'un allaitement exclusif avec sevrage précoce vers le 5^{ème} mois et de la bonne efficacité des approches préventives proposées. Chez les femmes éligibles recevant la MARV, le taux de transmission périnatale était de 1,0%, comparable aux taux de transmission observés dans des pays développés (5, 6, 101), et cela malgré une médiane de CD4 très basse (184 cellules/mm³), une durée médiane relativement courte d'exposition à la MARV avant l'accouchement (74 jours) et l'impossibilité de réaliser des césariennes programmées. Généralement dans les pays à ressources limités, les femmes commencent la MARV à des niveaux plus bas de CD4 que dans les pays développés (102) et elles accouchent le plus souvent par voie basse. Concernant la transmission postnatale, un seul cas (1,9%) de transmission postnatale à 12 mois a été noté parmi les 52 enfants qui étaient allaités (médiane de 5 mois) et dont les mères étaient sous MARV. Ces résultats sont comparables à ceux d'une étude réalisée en Ouganda où, aucun cas de transmission péri et postnatale n'a été noté chez les 59 enfants nés de mères éligibles ayant reçu la MARV à la même période que notre étude était réalisée. Le taux moyen de CD4 des femmes incluses dans cette étude était de 137 cellules/mm³ à l'initiation de la MARV et la durée médiane d'allaitement était de trois mois (103). Ainsi, la MARV pendant toute la durée de l'allaitement pourrait permettre aux enfants d'être allaités avec un faible risque de contamination lorsque les conditions hygiéno-diététiques, culturelles et économiques ne permettent pas de pratiquer une alimentation de remplacement, et ceci même et surtout dans les conditions maximales de risque que représente la maladie VIH avancée chez la mère.

Cependant, en Afrique sub-saharienne, près de 70% des femmes infectées par le VIH et qui allaitent leurs enfants ne sont pas éligibles par la MARV (104) et ne reçoivent qu'un régime court d'antirétroviraux à visée prophylactique. Les enfants allaités sont donc exposés au VIH via le lait maternel avec un risque d'être infectés, bien que ces femmes aient des CD4 relativement élevés. Dans

notre étude, le taux de transmission postnatale à 12 mois chez les femmes non éligibles recevant des régimes courts de PTME était de 7,5%, soit le double de celui des femmes sous MARV. Dans une autre étude menée après cette étude par notre équipe chez des femmes enceintes non éligibles qui ont reçu un régime court d'antirétroviraux pour la PTME (ZDV+NVPmd), le taux de TME chez les enfants allaités exclusivement avec sevrage précoce à quatre mois était estimé à 6,2% entre la 6^{ème} semaine et le 18^{ème} mois (47). Dans une autre étude, en stratifiant en fonction du taux de CD4 chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral et allaitant sur une période de six mois en médiane, le taux de transmission postnatale était estimé à 6,2% chez les femmes qui avaient des CD4 supérieurs à 200 cellules/mm³ et à 11,3% chez les femmes qui avaient des CD4 compris entre 200 et 349 cellules/mm³ (105).

De plus, dans le but, de réduire de façon significative la transmission postnatale, des alternatives à l'allaitement avaient été proposées. Il s'agissait essentiellement de la pratique de l'alimentation maternelle prédominant et inférieure à six mois et de l'alimentation de remplacement. Aujourd'hui, il apparaît clairement que ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé ne sont pas envisageables à large échelle (14, 32, 33, 36). D'où les recommandations de l'OMS de 2006 proposant un allaitement exclusif avec un sevrage précoce à six mois pour minimiser le risque de transmission postnatale. Deux approches pouvant être associées à cet allaitement exclusif avec un sevrage précoce à six mois ont été envisagées pour réduire ce taux de transmission postnatale et ont fait l'objet de recherches au cours des trois dernières années : (i) donner une prophylaxie de post-exposition durant la période d'allaitement aux enfants nés de mères qui ont reçu des régimes courts de PTME en peripartum, (ii) donner une MARV aux femmes infectées non éligibles au traitement également durant la période d'allaitement.

Ces deux approches ont été abordées au premier chapitre de notre travail. Dans la première approche, donner une prophylaxie de post-exposition durant la période d'allaitement, six essais randomisés ont ainsi été menés : MITRA, SIMBA, MASHI, SWEN, PEPI et BAN. Dans ces essais, différentes prophylaxies ont été utilisées :

- une prophylaxie avec la NVP de durée variable : six semaines dans SWEN, 14 semaines dans PEPI, et pendant toute la durée de l'allaitement dans SIMBA et BAN;
- une prophylaxie avec le 3TC pendant toute la durée de l'allaitement dans SIMBA et MITRA ;
- une prophylaxie avec la ZDV pendant toute la durée de l'allaitement dans MASHI ;
- une prophylaxie avec la combinaison ZDV+NVP pendant 14 semaines dans PEPI.

Les résultats des différents essais ont montré une efficacité certaine avec une réduction de la transmission postnatale à six mois de 20% à 60% en fonction de la prophylaxie d'exposition utilisée et de sa durée par rapport à l'absence de toute prophylaxie post-exposition. Avec ces régimes

prophylactiques, des mutations de résistance virale étaient cependant fréquemment observées chez les enfants pour lesquels la prévention avait échoué. Dans SWEN, la fréquence de mutations de résistance à la NVP chez les enfants mesurée après 14 semaines de prophylaxie variait entre 55% et 71% selon que les mères avaient reçu ou non la NVPmd en intrapartum (51). Dans l'essai PEPI, cette fréquence de mutations de résistance virale à la NVP mesurée à 14 semaines était de 80% chez les enfants ayant reçu ZDV/NVP pendant et de 88% chez les enfants ayant reçu la NVP. En ce qui concerne le 3TC, tous les enfants (100%) infectés entre la 6^{ème} semaine et le 6^{ème} mois avaient développé des mutations de résistance virale au 3TC dans l'essai Mitra (48). La survenue fréquente de ces résistances soulève indéniablement une question quand au choix de la meilleure prophylaxie à donner aux enfants et une autre sur l'impact clinique de ces mutations de résistance virale. Elle amène aussi à se poser la question du rapport bénéfice-risque par rapport à la deuxième approche présentée ci-dessous.

Dans la deuxième approche, donner la MARV aux femmes non éligibles qui allaitent leurs enfants, sept essais ont été menés. Il s'agit des essais KISUMU, AMATA, MITRA-PLUS, DREAM, BAN, KESHO BORA et MMA BANA. Dans ces essais, différentes combinaisons antirétrovirales ont été utilisées :

- une combinaison à base d'un INNRT dans KISUMU, AMATA, DREAM, MITRA-PLUS et BAN ;
- une combinaison à base d'un IP dans KESHO BORA et MMA BANA ;
- une combinaison à base de trois INRTs dans MMA BANA.

Ces essais ont montré que la MARV permettait d'avoir des taux de transmission postnatale très bas ($\leq 3\%$) et que les taux de transmission étaient comparables entre ces différentes combinaisons antirétrovirales utilisées. Cependant, tout comme avec la prophylaxie de post-exposition, cette approche induit également des mutations de résistance virale chez les enfants pour lesquels la prévention a échoué. Dans l'essai KISUMU, 67% des enfants infectés ont développé des mutations de résistance virale.

L'essai KESHO BORA est le seul essai à ce jour à avoir évalué chez des femmes non éligibles au traitement antirétroviral l'administration de la MARV en comparaison d'un régime court d'antirétroviraux. Globalement, cet essai a montré que chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral, la MARV permettait une réduction significative de 42% du taux de TME à 12 mois et de 36% du taux de TME et/ou de décès par rapport à un régime court d'antirétroviraux pour la PTME. Il apparaît clairement dans cette étude qu'il y a un incontestable bénéfice de la MARV dans la réduction du taux de TME pour des taux de CD4 < 350 cellules/mm³. Par contre, pour des taux de CD4 compris entre 350 et 500 cellules/mm³, le bénéfice de la MARV n'est pas démontré. Dans cette

étude, la fréquence des effets indésirables n'a pas été encore rapportée en fonction du taux de CD4 (64).

L'essai BAN au Malawi, est également le premier essai à comparer directement les deux approches de réduction de la transmission postnatale. Les probabilités d'être infectées à 28 semaines après l'accouchement parmi les enfants non infectés à la naissance n'étaient pas statistiquement différentes entre ces deux approches, bien qu'une plus faible probabilité soit notée avec la prophylaxie de post-exposition par rapport à la MARV (1,8% avec la prophylaxie vs 3,0% avec la MARV ; $p = 0,12$) (63). Cette étude ayant été conçue initialement pour comparer chacune de ces deux approches à un bras de référence recevant un traitement standard, la puissance n'était donc pas suffisante pour mettre en évidence une différence entre les deux nouvelles approches. Les résultats des analyses génotypiques sont attendus afin de pouvoir comparer la fréquence de survenue des mutations de résistance virale. Dans les essais MITRA (prophylaxie de post-exposition administrée aux enfants) et MITRA-PLUS (MARV aux femmes), même si une comparaison directe des deux approches n'a pas été faite, les taux de transmission entre la 6^{ème} semaine de vie et le 6^{ème} mois étaient très proches (1,1% vs 0,9%, respectivement) (48, 60).

Aucune des études rapportées n'a pour l'instant évalué les conséquences de l'arrêt de la MARV chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral. L'arrêt de la MARV chez ces femmes pourrait être à l'origine de deux problèmes. Le premier est la survenue de mutations de résistance virale chez les femmes surtout en cas de l'utilisation des INNRTs. Les recommandations actuelles proposent d'utiliser le Combivir pendant au moins sept jours après l'arrêt de la NVP (3). En Côte d'Ivoire, l'essai d'interruption programmée de traitement chez les adultes « TRIVACAN ANRS 1269 » où les deux INRTs (ZDV/3TC) ont été prolongés pendant cinq jours à l'arrêt de l'EFV, la fréquence des patients avec au moins une mutation de résistance à un INNRT était de 10% à 12 mois et 23% à 24 mois dans le bras « interruption programmée » (deux mois d'arrêt de traitement suivi de quatre mois de traitement), comparé à 2% à 12 mois et 3% à 24 mois dans le bras « traitement continu » (106). Cette couverture de cinq jours par les INRTs à l'arrêt de l'EFV semble donc relativement courte. Elle pourrait en fait être nécessaire pendant 10 à 21 jours, mais plusieurs facteurs tels la variabilité dans le métabolisme des INNRTs en fonction de l'origine géographique et du sexe, ainsi qu'une variabilité inter-individuelle, rendent très difficiles l'établissement de procédures universelles d'arrêt (107, 108). Une autre question relative à l'émergence des résistances virales concerne la couverture par deux INRTs. Si la queue de bithérapie par les INRTs comprend elle aussi des molécules à demi-vie longue (3TC, TDF, FTC), l'on s'expose à nouveau à des concentrations suboptimales d'INRTs et donc à des résistances (108). Dans l'essai AMATA où le Combivir® a été poursuivi pendant sept jours seulement après l'arrêt de l'EFV, l'on pourrait s'attendre à une fréquence élevée de mutations de résistance aux INNRTs. Le deuxième problème avec l'arrêt de la MARV est le risque élevé de morbi-mortalité chez les femmes. En effet, dans les essais SMART et TRIVACAN, un risque plus élevé de

morbi-mortalité a été observé chez les adultes infectés par le VIH qui interrompaient leur traitement à un taux de CD4 de 350 cellules/mm³, en comparaison de ceux qui continuaient le traitement (110-112). L'arrêt de la MARV chez les femmes non éligibles ne devrait donc pas uniquement se focaliser sur la durée de l'allaitement, mais doit aussi tenir compte des CD4 des mères. Il faudrait envisager au minimum de poursuivre le traitement chez les femmes qui ont des CD4 inférieurs à 350 cellules/mm³ quelque soit le stade clinique de l'OMS. Très probablement, les prochaines réunions de l'OMS en octobre 2009 permettront d'aboutir à cette recommandation que de nombreux pays ont déjà de toute façon adoptée en pratique.

Le principal inconvénient de ces deux approches (MARV ou prophylaxie de post-exposition) semble être l'émergence chez la plupart des enfants infectés de mutations de résistance virale. Chez les femmes sous MARV pendant la durée de l'allaitement, ces résistances sont dues, soit à la transmission directe de virus mutants à l'enfant à partir du lait maternel du fait de la faible diffusion des antirétroviraux dans le lait maternel, soit à l'ingestion par l'enfant de doses suboptimales d'antirétroviraux contenues dans le lait maternel. Ainsi, le choix du traitement est capital. Malheureusement, très peu d'études sur la diffusion des antirétroviraux dans le lait maternel sont disponibles. La ZDV, le d4T et le 3TC diffusent très bien dans le lait maternel (43, 44) alors que la NVP, l'EFV et le NFV diffusent très mal dans le lait maternel (43-45). Pour d'autres antirétroviraux comme le Tenofovir (TDF) et le LPV/r, il n'existe pratiquement pas de donnée sur leur diffusion dans le lait maternel. Chez les enfants infectés recevant une prophylaxie de post-exposition, les résistances sont dues à la puissance suboptimale de la monothérapie utilisée. Ici également, le choix des molécules est capital. Parmi les antirétroviraux utilisables actuellement en Afrique sub-saharienne, quatre antirétroviraux pourraient être de bons candidats à cause de leur bonne tolérance chez les enfants, des données pharmacocinétiques disponibles, de l'existence d'une formulation pédiatrique et de leur faible coût. Il s'agit de la ZDV, du 3TC, du FTC et de la NVP. La NVP, à cause de sa faible barrière génétique, pourrait induire plus facilement des mutations de résistance virale. Par contre, la demie-vie longue, le bon profil génétique, font du 3TC un meilleur candidat à cette prophylaxie. Cependant, dans l'essai MITRA où les enfants ont reçu une prophylaxie d'exposition au 3TC durant la durée d'allaitement, tous (100%) les enfants infectés entre la 6^{ème} semaine et le 6^{ème} mois ont développé des mutations de résistance virale au 3TC (48). L'essai PROMISE-PEP ANRS 12174 qui évalue actuellement, dans quatre pays de l'Afrique sub-saharienne (Burkina Faso, Ouganda, Zambie et Afrique du Sud), l'efficacité et la tolérance d'une prophylaxie de post-exposition par le 3TC en comparaison du LPV/r pour la PTME chez les enfants allaités permettra de confirmer ou non la fréquence élevée de mutations de résistance virale au 3TC chez les enfants infectés malgré la prophylaxie.

Pour terminer cette discussion sur les avantages et les inconvénients des deux approches en cours d'expérimentation pour prévenir la transmission postnatale on se rappellera que ces deux approches ont été évaluées chez des enfants allaités exclusivement et sevrés généralement autour de six mois. Hors plusieurs études ont montré qu'un sevrage avant l'âge de six mois est associée à un risque de diarrhée, de malnutrition ou de mortalité par les maladies infectieuses (113 , 114-117). Dans l'essai PEPI où le sevrage à six mois était recommandé, on notait parmi les enfants non infectés une plus grande incidence de gastroentérite et de mortalité après le sevrage par rapport à un groupe historique d'enfants non infectés ayant continué l'allaitement (114). Dans l'étude KISUMU où les mères ont reçu la MARV, on notait parmi les enfants non infectés une augmentation de l'incidence de diarrhées et des hospitalisations pour diarrhée juste après le sevrage (117). Dans l'essai MASHI, l'arrêt de l'allaitement était le principal facteur de risque de morbidité des enfants (118). Ainsi, la morbi-mortalité des enfants non infectés suivant leur sevrage précoce pourrait faire perdre tout ou partie du bénéfice observé avec ces deux approches dans la période postnatale. Une évaluation de ces deux types d'interventions chez la mère et l'enfant durant une durée d'allaitement plus longue pourrait donc se justifier. De même, la survenue d'effets indésirables graves chez les femmes et les enfants avec la MARV pourraient faire perdre les bénéfices de cette approche. C'est ce que nous avons tenté d'étudier, toujours sur le site d'Abidjan.

3.3. Survenue d'effets indésirables graves avec les régimes antirétroviraux de première ligne

Nous avons voulu estimer l'incidence des effets indésirables graves (EIG), spécialement de l'hépatotoxicité et de rash cutané, chez des femmes sous une MARV contenant la NVP et identifier leurs facteurs de risque. Pour cela, toutes les femmes enrôlées dans le programme MTCT-Plus à Abidjan, Côte d'Ivoire et ayant débuté une MARV contenant la NVP ont été incluses dans cette étude. Tous les EIG (grade 3 ou 4) ont été classés selon l'échelle de cotation ANRS (100).

3.3.1. Principaux résultats

D'août 2003 à octobre 2006 soit une période plus longue que dans l'étude précédente, 290 femmes ont initié une MARV contenant la NVP dans le programme MTCT-Plus. L'âge médian de ces femmes était de 29 ans (EIQ : 26-33) et le taux médian de CD4 de 186 cellules/mm³ (EIQ 124-266). Deux cent deux femmes (70%) ont initié cette MARV à des taux de CD4 < 250 cellules/mm³, 130 (44,8%) étaient au stade clinique de l'OMS 3 ou 4, 125 (43,0%) ont initié la MARV durant leur grossesse et 287 (99,0%) ont reçu une prophylaxie par le cotrimoxazole. Le régime de 1^{ère} ligne était la combinaison ZDV/3TC/NVP chez 265 femmes (91,4%) et stavudine (d4T)/3TC/NVP chez 25 femmes (8,6%).

Durant un suivi médian de 25 mois, l'incidence des effets indésirables graves (grade $\geq 3/4$) était globalement de 19,5 pour 100 femme-années [IC à 95% 15,9-23,4]. Cette incidence était de 13,3 pour 100 femme-années [IC à 95% 10,3-16,8] pour la neutropénie, de 3,8 pour 100 femme-années [IC à 95% 2,2-6,0] pour l'anémie, de 3,3 pour 100 femme-années [IC à 95% 1,9-5,4] pour les rashes cutanés, et de 2,2 pour 100 femme-années [IC à 95% 1,1-4,0] pour l'hépatotoxicité. Dans l'analyse de Cox multivariée, ni le taux de CD4 > 250 cellules/mm³, ni le fait d'être enceinte à l'initiation du traitement n'étaient associés à un plus grand risque d'hépatotoxicité et/ou de rash cutané. Les facteurs de risque retrouvés étaient un taux d'alanine aminotransferase supérieur à 31 UI/L pour la survenue d'hépatotoxicité ou de rash sévère et un taux de neutrophile inférieur à 1500/mm³ pour la survenue d'anémie ou de neutropénie sévère.

Cette analyse a fait l'objet de la rédaction d'un manuscrit dont je suis le premier auteur et a été soumis en octobre 2009 à BMC Infectious Disease.

**Incidence and risk factors to severe adverse events
with nevirapine-based antiretroviral therapy in
HIV-infected women. MTCT-Plus program,
Abidjan, Côte d'Ivoire**

Manuscrit soumis

Incidence and risk factors of severe adverse events with nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected women. MTCT-Plus program, Abidjan, Côte d'Ivoire

Patrick A. Coffie^{1,2,3}, Besigin Tonwe-Gold^{1,2,3}, Aristophane K. Tanon⁴, Clarisse Amani-Bosse¹, Gédéon Bédikou¹, Elaine J. Abrams⁵, François Dabis^{2,3}, Didier K. Ekouevi^{1,2,3}

1. Programme MTCT-Plus, ACONDA, Abidjan, Côte d'Ivoire
2. Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France
3. Centre de Recherche INSERM U897, Bordeaux, France
4. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire
5. MTCT-Plus Initiative, International Center for AIDS Care and Treatment Programs (ICAP), Mailman School of Public Health, Columbia University, New-York, NY, USA

Correspondance and reprint requests:

Didier Koumavi EKOUEVI, MD, PhD
Programme PAC-CI
Centre Hospitalier Universitaire
18 BP 1954 Abidjan 18
Tel: +225 21 75 59 60 (poste : 567)
Cell: +225 07 78 08 45
Fax: +225 21 24 90 69
Email: ekouevi@aviso.ci, didier.ekouevi@gmail.com

Title: 20 words

Abstract: 240 words

Manuscript: 2772 words, 3 tables, 2 figures and 30 references

Running head: Severe adverse events with nevirapine-based therapy in women

Keywords: HIV, NNRTI-based therapy, side effects, pregnancy, Africa, nevirapine

This study was presented in part at the 3rd International Aids Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment (abstract TuPe2.4C19), Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005, and at the 4ème Conférence Francophone VIH/SIDA, Paris, France, 29-31 March 2007 (Poster # 264).

ABSTRACT

Background: In resource-limited settings where nevirapine-containing regimen is the preferred regimen in women, data on severe adverse events (SAEs) according to CD4 cell count are limited. We estimated the incidence of SAEs according to CD4 cell count and identify their risk factors in nevirapine-treated women.

Methods: All HIV-infected women who initiated nevirapine-containing regimen in the MTCT-Plus operational program in Abidjan, Côte d'Ivoire, were eligible for this study. Biological and clinical SAEs were classified as grade 3 and 4. Cox models were used to identify factors associated with the occurrence of SAEs.

Results: From August 2003 to October 2006, 290 women initiated a nevirapine-containing regimen at a median CD4 cell count of 186 cells/mm³ (IQR 124-266). During a median follow-up on treatment of 25 months, the incidence of all SAEs was 19.5/100 patient-years. The 24-month probability of occurrence of hepatotoxicity or rash was not different between women with a CD4 cell count >250 cells/mm³ and women with a CD4 cell count ≤250 cells/mm³ (8.3% vs. 9.9%, Log-rank test: p=0.75). In a multivariate proportional hazard model, neither CD4 cell count >250 cells/mm³ at treatment initiation nor initiation during pregnancy were associated with the occurrence of SAEs.

Conclusion: In our study, a high CD4 cell count was not associated with a higher risk of severe hepatotoxicity and/or rash, as well as initiation of ART during pregnancy. Pharmacovigilance data on women receiving NVP in these settings are needed for better information about NVP toxicity.

INTRODUCTION

At the end of 2007, more than three million people were receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in resource-limited settings (1). The first-line regimen recommended by the World Health Organization (WHO) in resource-limited includes two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) with one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) (2).

Nevirapine (NVP) is the preferred NNRTI in first-line antiretroviral regimens in pregnancy because of substantial clinical experience with pregnant women and its proven efficacy in reducing mother-to-child transmission (3, 4). The most frequent adverse events of NVP are hepatotoxicity and cutaneous rash. Studies from developed countries report an increased risk of severe hepatotoxicity and cutaneous rash in women with CD4 count >250 cells/mm³ (5-9). Based on these findings, WHO recommends avoiding NVP in women, including pregnant women, with CD4 counts between 250 and 350 cells/mm³, or if no other options exist as it is often the case in resource-limited settings, using it with caution and close monitoring during the first 12 weeks of therapy, (2, 8). Although some cases have been reported in pregnant women, it is still not known whether pregnancy increases the risk of the occurrence of hepatotoxicity or rash (9-11). In resource-limited settings, where NVP is widely used in pregnant women whatever the level of CD4, there is little data on the occurrence of hepatotoxicity and/or rash according to CD4, and all the studies did not find this association (12-16).

We estimated in the MTCT-Plus program, the incidence of all severe adverse events (SAEs) according to CD4 cell count and pregnancy status, especially hepatotoxicity and/or rash, and investigated their risk factors women initiating NVP-based HAART in Abidjan, Côte d'Ivoire.

METHODS

Study design and setting

A prospective cohort study was conducted in Abidjan, Côte d'Ivoire between August 2003 and October 2006 among women enrolled in the MTCT-Plus program, which is built upon existing prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) services and provides HIV-infected women, their partners, and their children, holistic family care with unrestricted access to HAART for eligible patients (17, 18).

Study population

HIV-infected women were included in this study if they initiated NVP-based HAART according to the following eligibility criteria: WHO clinical stage 2 (until December 2004) or stage 3 and CD4+ T lymphocytes (CD4 cell count) <350 cells/mm³, or stage 4 regardless of CD4 cell count, or CD4 cell count <200 cells/mm³. The women had to meet one additional biological criterion before initiating HAART: aminotransferase and/or alaninetransferase levels no more than three times the upper limit of the normal range. All women with a CD4 cell count <350 cells/mm³ were also prescribed co-trimoxazole prophylaxis. All women were ARV-naive with the exception of prior PMTCT exposure.

Ethical aspects

The MTCT-Plus program was reviewed by the institutional review board (IRB) from Columbia University in 2000 (principal sponsor) and was not considered a research project but rather a demonstration program in the context of the ARV roll-out. Informed consent was not required by the Columbia IRB.

Enrollment and follow-up

Maternal socio-demographic, clinical and biological characteristics were recorded at enrollment in the program and at initiation of HAART (18). During weekly follow-up visits for the first two months and monthly visits thereafter, clinical signs and symptoms, drug intake, and tolerance were assessed. Between scheduled visits, women had free access to the study clinics for medical problems. Total blood cell count (MaxM, BeckmanCoulter, Miami, FL, USA), serum liver enzymes, and serum creatinine were monitored according to the following schedules: In women starting HAART after delivery at baseline, month 1, and every three months thereafter; In women starting HAART prepartum at baseline, week 2,

month 1, and monthly thereafter during pregnancy. CD4 cell count were measured using a dual-platform flow cytometry technique with an automated blood cell counter (MaxM, BeckmanCoulter, Miami, FL, USA), at the screening visit and then every six months. Serology for hepatitis B was not routinely performed. All blood samples were processed in the same laboratory.

Outcomes and definitions

The outcomes of interest were the occurrence of SAEs defined as clinical and biological grade ≥ 3 adverse events according to ANRS table for grading the severity of adult adverse events (19): at least one haemoglobinaemia measurement <70 g/l, one neutrophil count $<750/\text{mm}^3$, one amino and/or alaninetransferase measurement more than five times the upper limit of the normal range and any extended papulovesicular or oozing eruption, palpable purpura (suggestive of vasculitis), polymorphous erythaema, small-size cutaneous or mucous ulcerations, any blistering cutaneous and/or mucosal lesions (Lyell or Stevens-Johnson), febrile erythrodermia, whether or not associated with other signs indicative of hypersensitivity, cutaneous necrosis requiring surgical excision. All SAEs were reported by clinicians during follow-up visits and subsequently validated by two expert clinicians.

Statistical analysis

Group comparisons used Student's t-test, non-parametric Mann-Whitney U test or variance analysis for continuous variables, and the Chi^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. The incidence of SAEs per 100 patient-months or years was estimated with its 95% confidence interval (CI). The Log-Rank test was used to compare the incidence rate between two groups. Univariable and then multivariable Cox regression analyses were performed to identify factors associated with the occurrence of these SAEs. All factors associated with the outcomes at a P value <0.25 were included in the multivariable analysis. The CD4 cell count and WHO clinical stage at HAART initiation were kept in the final model. Adjusted odds ratios (aOR) and their 95% CI are reported with two-sided p-values. All analyses were performed in intent-to-treat with SAS software version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Patients and follow-up

From August 2003 to October 2006, 530 women were enrolled in MTCT-Plus and 290 (54.7%) women initiated a NVP-containing regimen and were included in this study. Their median age at HAART initiation was 29 years (inter-quartile range [IQR] 26-33) and median CD4 cell count was 186 cells/mm³ (IQR 124-266). Two-hundred and two women (70%) initiated HAART with a CD4 cell count \leq 250 cells/mm³, 130 (44.8%) were at WHO clinical stage 3 or 4, 125 (43.0%) initiated HAART during pregnancy, and 287 (99.0%) started co-trimoxazole. During a median follow-up on HAART of 25 months (IQR 14-30), seven women (2.4%) were lost to follow-up, seven (2.4%) stopped HAART on their own initiative and 16 (5.5%) died. The baseline and follow-up characteristics of these women are summarized in Table 1.

Antiretroviral therapy

The first-line HAART regimen was ZDV/3TC/NVP in 265 women (91.4%) and stavudine (d4T)/3TC/NVP in 25 women (8.6%). In this cohort, 153 women (52.8%) were previously exposed to a PMTCT regimen during a previous pregnancy: short-course (sc) ZDV and lamivudine plus sdNVP (n=84), scZDV plus sdNVP (n= 65) and scZDV alone (n=2). The median interval between exposure to PMTCT and initiation of HAART was 22 months (IQR 13-21).

Incidence of severe adverse events

A total of 104 SAEs were reported in 88 women (30.3 %) as follows: neutropenia (n=60; 20.7 %), anaemia (n=17; 5.9 %), rash (n=15; 5.2 %), hepatotoxicity (n=10; 3.4%), headache and neuropathy (n=1; 0.3%).

The overall incidence of SAEs was 19.5/100 patient-years (PY), (95% CI 15.9-23.4): 13.3/100 PY (95% CI 10.3-16.8) for neutropenia, 3.8/100 PY (95% CI 2.2-6.0) for anemia, 3.3/100 PY (95% CI 1.9-5.4) for rash, and 2.2/100 PY (95% CI 1.1-4.0) for hepatotoxicity. The median delay between HAART initiation and occurrence of all SAEs was 3.0 months (IQR 1-6). It was 6.0 months (IQR 2.5-7.5) for neutropenia, 4.0 months (IQR 2-5) for anemia, 2.5 months (IQR 1-11) for hepatotoxicity, and 1.0 month (IQR 1-3) for rash. The overall probability of occurrence of SAEs was 17.0% (95% CI 13.1-21.9%) at month 3, 29.7% (95% CI 24.6-35.6%) at month 12, 33.9% (95% CI 28.4-40.2%) at month 24 (Figure 1).

Among the 16 women who died, eight (50.0%) had a history of SAEs. Table 2 describes the death cases. When considering death or SAEs, the 12-month and 24-month were 32.1% (95% CI 26.8-38.0%) and 36.6% (95% CI 30.9-42.9%) respectively (Figure 1).

Severe adverse events and CD4 count at the initiation of treatment

The median CD4 cell count was 151 cells/mm³ (IQR 106-190) for women who initiated HAART with a CD4 cell count \leq 250 cells/mm³ and 303 cells/mm³ (IQR 275-331) for those who initiated HAART at $>$ 250 cells/mm³. Baseline characteristics such as age, body mass index (BMI), and WHO clinical stage were comparable between the two groups except for the proportion of women who initiated HAART during pregnancy: in women with a CD4 cell count \leq 250 cells/mm³, 53% initiated HAART while pregnant vs. 34% in women with a CD4 cell count $>$ 250 cells/mm³ (p=0.04). The 24-month probability of occurrence of rash or hepatotoxicity was not different between women with a CD4 cell count $>$ 250 cells/mm³ and women with a CD4 cell count \leq 250 cells/mm³ (8.3% vs. 9.9%, Log-rank test: p=0.75). Similarly, this 24-month probability was not different between the two groups when considering death and SAEs combined (27.0% vs. 40.7% respectively, Log-rank test, p=0.08).

Severe adverse events and period of HAART initiation

The baseline characteristics such as age, BMI, WHO clinical stage and CD4 cell count, were comparable between the women who initiated HAART during pregnancy (group 1) and those who did not (group 2). The median interval between HAART initiation and delivery was 3.0 months (IQR 2-3) in women in group 1 and during this period, the incidence was 3.4/100 patient-months (IQR 1.7-6.1) for all SAEs and 1.6/100 patient-months (IQR 0.5-3.6) for rash and/or hepatotoxicity. In women in group 2, when restricting the analyses to the first three months of follow-up after HAART initiation, the incidence was 6.1/100 patient-months [IQR 4.1-8.6] for all SAE and 2.5/100 patient-months [IQR 1.3-4.3] for rash and/or hepatotoxicity. The 3-month probability of occurrence of rash or hepatotoxicity did not differ between groups 1 and 2 (5.3% vs. 7.5%; Log-Rank test, p=0.35) (Figure 2).

Evolution of severe adverse events

One hundred and four SAEs were reported and led to a change in treatment in 47 cases. NVP was switched to a protease inhibitor secondary to grade III rash (n=15) or grade III/IV liver toxicity (n=4), or to EFV (n=3) or abacavir (n=1) owing to grade III/IV liver toxicity. For two

cases of hepatotoxicity, NVP was kept in the HAART regimen because of a transient elevation of liver function enzymes. Zidovudine was switched to stavudine owing to grade III/IV anaemia (n=15), neutropenia (n=7), and headache (n=1). The SAEs resolved after interruption of co-trimoxazole for two cases of anaemia and 53 cases of neutropenia. Stavudine was switched to abacavir for one case of neuropathy.

Severe adverse events were reported in eight of 16 women who died (Table 2). One death attributed to severe anaemia may have been drug-related or exacerbated but further details around the cause of death were not available. For one woman, the causes of death were unknown. Zidovudine was switched to stavudine 9 months after HAART initiation because of a persistent severe neutropenia. About 16 months initiating stavudine, she presented myalgia and received an analgesic. An appointment was given to her 10 days later but she did not come. She died at home one month later.

Factors associated with the occurrence of severe adverse events

In a multivariate Cox regression analysis, none of the factors investigated (age, previous exposure to PMTCT regimen, BMI, hemoglobin and neutrophil at baseline, and HAART initiation during pregnancy) was statistically associated with the first occurrence of SAEs (n=88) after adjusting for CD4 cell count and WHO clinical stage at enrollment (Table 3). When restricting the analyses to rash and/or hepatotoxicity, only $ALT \geq 31 \text{ UI/L}$ was associated with these SAEs (Table 3). Similarly, when restricting the analyses to anaemia and/or neutropenia, only low baseline neutrophil count $< 1500/\text{mm}^3$ was associated with these SAEs (Table 3).

DISCUSSION

We followed 290 HIV-infected women who started ZDV/3TC/NVP in combination with co-trimoxazole in Abidjan, Côte d'Ivoire. During a median follow-up on HAART of 25 months, we observed a relatively high incidence of SAEs of 19.5/100 patient-years. The risk factors identified for developing a SAE were elevated baseline transaminase levels for the occurrence of a rash and/or hepatotoxicity and low baseline neutrophil count for anaemia and/or neutropenia.

This high incidence of SAEs observed in our study was due to the high incidence of grade $\frac{3}{4}$ neutropenia (13.3/100 PY), probably due to the association ZDV and co-trimoxazole. Approximately 90% (53/60) of grade $\frac{3}{4}$ neutropenia disappeared after the interruption of co-trimoxazole and only seven women had to stop ZDV owing to neutropenia. This result is consistent with a study conducted in Côte d'Ivoire where the 118 patients with incident grade $\frac{3}{4}$ neutropenia were all receiving co-trimoxazole when the neutropenia was detected. After the interruption of co-trimoxazole, 73% of these SAEs disappeared (20). The incidence of anaemia estimated in our study is also consistent with this study conducted in Côte d'Ivoire and other studies in Africa (20-22).

Concerning cutaneous rash or hepatotoxicity, most reports have expressed the risk of SAEs using a cruder indicator, the cumulative frequency. We estimated that the cumulative frequencies of grade $\frac{3}{4}$ cutaneous rash and hepatotoxicity were 5.2% et 3.4%, respectively. This result is consistent with other studies realized in resource-limited settings which have found frequencies of grade $\frac{3}{4}$ rash ranging between 2.4% and 4.6% (13-16, 23) and grade $\frac{3}{4}$ hepatotoxicity ranging between 1.5% and 6.6% (12-16). The frequency of severe hepatotoxicity is lower in resource-limited settings than in developed countries where this frequency is between 5.8% and 17.6% (7, 9, 24-26). This difference could be explain by a probably different susceptibility to NVP between people from resource-limited settings and Caucasian origin (27), a different distribution of the frequency of some risk factors such as hepatitis B and C, drug use and alcohol consumption. However, in the studies from resource-limited settings, the frequency of these risk factors has not been estimated. The other risks factors associated with the occurrence of hepatotoxicity and/or rash reported in litterature, such as baseline HIV-1 RNA level, NVP plasma concentration, and genetic factors, could not

be investigated in our study because there are not recorded in routine circumstances in Côte d'Ivoire.

In our cohort, a CD4 count >250 cells/mm³ was not associated with occurrence of SAEs, including severe hepatotoxicity and/or cutaneous rash, as was the case with studies conducted in resource-limited-settings (12-16). Indeed, in resource-limited-settings a great majority of HIV-infected patients initiate their treatment late, generally when the CD4 cell count is below 200 cells/mm³ (28, 29). In our study, the median CD4 cell count was 188 cells/mm³ and only a few women (30%) had a CD4 cell count above 250 cells/mm³. Moreover in this cohort, 76% of the women who had a CD4 cell count ≤ 250 cells/mm³ initiated HAART during pregnancy, which may have resulted in an underestimation of the CD4 count values due to physiological hemodilution (30). We also found that the initiation of HAART during pregnancy was not associated with the occurrence of severe rash or hepatotoxicity. We observed that the median duration of follow-up of pregnant women was relatively short (three months) but covered the higher-risk period for occurrence of rash or hepatotoxicity.

When investigating the causes of death, we found that half of these women (eight) had a history of SAEs during their follow up and two cases can be associated with medication toxicity: the woman who died after presenting grade 4 anaemia and those who died after presenting myalgia. This could be due to lactic acidosis. For the other deaths, it is difficult to attribute them to adverse events because of the delay between the history of SAEs and the time of death as well as the fact that documenting cause of death in these settings is a real challenge. Further pharmacovigilance studies should be conducted to document the death in relation to the occurrence of SAEs.

Overall, data reported in this MTCT-Plus cohort is reassuring about the safety of NVP-based HAART in routine circumstances. We did not observe severe events such as Stevens-Johnson syndrome or Lyell Syndrome, and almost all the SAEs disappeared after discontinuation of the incriminated drug.

In conclusion, this prospective cohort study provides additional information from Sub-Saharan African, especially on HIV-infected women using NVP-based HAART. As shown by studies conducted in resource-limited settings, including our study, a high CD4 cell count was not associated with a higher risk of severe hepatotoxicity and/or rash, as well as pregnancy.

However, as the sample size of these studies was limited, these results should be interpreted with caution. Data on women receiving NVP in resource-limited settings remain limited and there is a pressing need for better information about NVP toxicity in these settings. We believe that further studies especially meta-analyze with data available in low incomes countries are urgently needed. NVP-based HAART should continue to be used with caution and close monitoring in eligible women for HAART with CD4 cell count between 250 and 350 cells/mm³ and in eligible pregnant women in resource-limited settings if no other options exist.

Authors' contribution

PAC, BTG, AKT, CAB, GB, EJA, FD and DKE agree with the manuscript's results and conclusions. PAC and DKE designed the study, PAC, CAB, GB collected the data. PAC and DKE analyzed and interpreted the data: PAC, BTG, AKT, CAB, GB, EJA, FD and DKE contributed to the writing of the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank the Secretariat of the MTCT-Plus Initiative at Columbia University, the ACONDA Cote d'Ivoire team, the CeDReS team, the Ditrane Plus study clinic team, as well as all the patients (originated from the ANRS 1201/1202 Ditrane Plus project) enrolled in this programme and their families.

The primary sponsor of the Ditrane Plus project was the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), France. The MTCT-Plus care and treatment programme in Abidjan is supported by the MTCT-Plus Initiative through the International Centre for AIDS care and treatment Programs (ICAP) at the Columbia University Mailman School of Public Health, New York, USA. The MTCT-Plus Initiative is funded by several private US foundations (www.mtctplus.org).

Didier Koumavi Ekouevi was a fellow of the French Charity Sidaction (2002-2004) and a fellow of the European and Developing countries Clinical Trials Partnership (2005-2007). Patrick Ahuatchi Coffie is a fellow of the French Charity Sidaction (2009).

REFERENCES

1. WHO/UNAIDS/UNICEF. Towards Universal Access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report June 2008. Available on <http://www.who.int/hiv/mediacentre/2008progressreport/en/>. Accessed date 17 September 2009.
2. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: Towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006. Available on <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/>. Accessed date 17 September 2009.
3. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *The Lancet* 2003;362(9387):859-868.
4. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003;187(5):725-735.
5. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(5):538-9.
6. Leith J, Piliero P, Storfer S, Mayers D, Hinzmann R. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy. *J Infect Dis* 2005;192(3):545-6; author reply 546.
7. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34 Suppl 1:S21-33.
8. WHO. Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants. Guidelines on Care, Treatment and Support for Women Living with HIV/AIDS and their Children in Resource-Constrained Settings. 2006. Available on <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/guidelines/en/>. Accessed date 17 September 2009.

9. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(3):772-6.
10. Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J, et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med* 2006;7(4):255-60.
11. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *Aids* 2005;19(8):795-9.
12. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(4):371-6.
13. Joao EC, Calvet GA, Menezes JA, D'Ippolito MM, Cruz ML, Salgado LA, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):199-202.
14. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, da Cruz Gomes A, et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2006;7(5):338-44.
15. Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, Chaithongwongwatthana S, Taweepolcharoen C, Mangclaviraj S, et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med* 2007;8(6):357-66.
16. Thomas T, Amornkul P, Mwidau J, Masaba R, Slutsker L, Mwaengo D, et al. Preliminary Findings: Incidence of Serious Adverse Events Attributed to Nevirapine among Women Enrolled in an Ongoing Trial Using HAART to Prevent Mother-to-Child HIV Transmission[Abstract 809]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Hynes Convention Center, Boston, Massachusetts, 22-25 February 2005.
17. Myer L, Rabkin M, Abrams EJ, Rosenfield A, El-Sadr WM. Focus on women: linking HIV care and treatment with reproductive health services in the MTCT-Plus Initiative. *Reprod Health Matters* 2005;13(25):136-46.

18. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Bosse CA, Toure S, Kone M, Becquet R, et al. Implementing family-focused HIV care and treatment: the first 2 years' experience of the mother-to-child transmission-plus program in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Trop Med Int Health* 2009;14(2):204-12.
19. ANRS. (Agence Nationale de la Recherche sur le Sida). Echelle ANRS de cotation de gravité des événements indésirables cliniques graves chez l'adulte. Available: <http://www.anrs.fr/index.php/article/articleview/1358/1/346>. Accessed date 17 September 2009.
20. Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005;10(5):615-24.
21. Isaakidis P, Raguenaud ME, Phe T, Khim SA, Kuoch S, Khem S, et al. Evaluation of a systematic substitution of zidovudine for stavudine-based HAART in a program setting in rural Cambodia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49(1):48-54.
22. Ssali F, Stohr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, et al. Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. *Antivir Ther* 2006;11(6):741-9.
23. Forna F, Liechty CA, Solberg P, Asiimwe F, Were W, Mermin J, et al. Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(4):456-62.
24. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, van Der Horst C, Hamrick Jr HJ, Powderly WG, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):124-9.
25. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 2:S80-9.
26. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35(1):182-9.
27. Chen ML. Ethnic or racial differences revisited: impact of dosage regimen and dosage form on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(10):957-64.

28. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367(9513):817-24.
29. Etard JF, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, Gueye NF, Gueye PM, Laniece I, et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS* 2006;20(8):1181-9.
30. Ekouevi DK, Inwoley A, Tonwe-Gold B, Danel C, Becquet R, Viho I, et al. Variation of CD4 count and percentage during pregnancy and after delivery: implications for HAART initiation in resource-limited settings. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(12):1469-74.

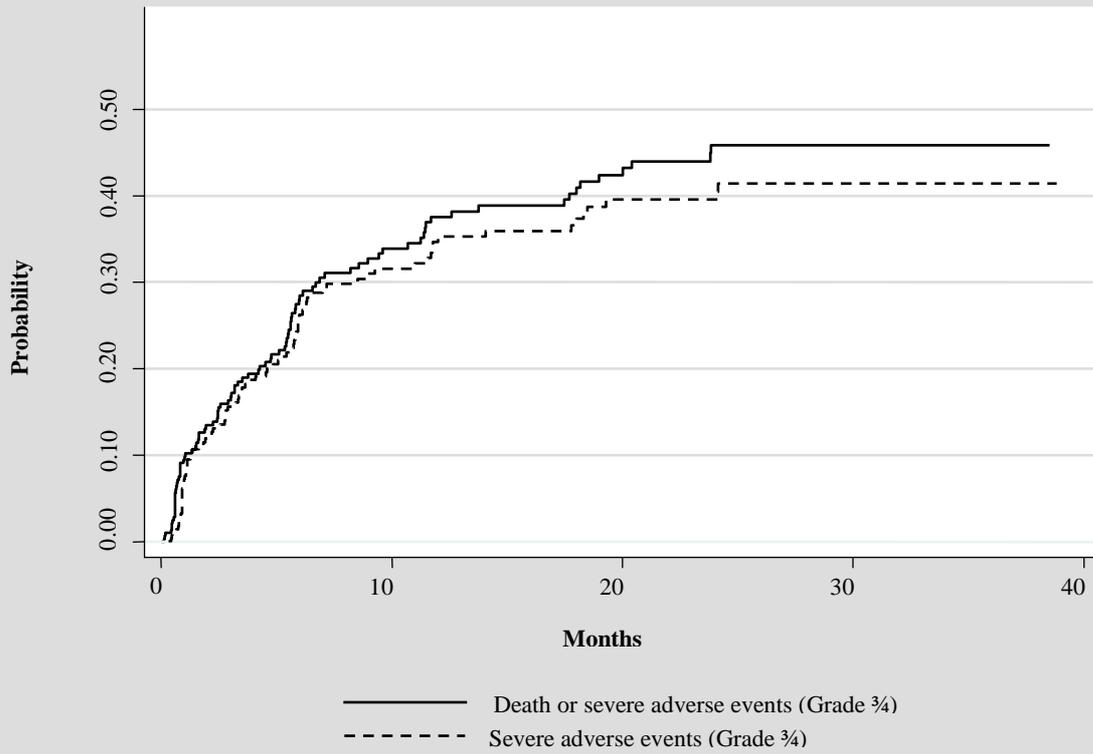


Figure 1

Time of occurrence of first SAEs	Month 3	Month 6	Month 12	Month 24
Probability of SAEs occurrence (95% CI)	16.9 (13.1-21.9)	24.2 (19.5-29.7)	29.7 (24.6-35.6)	33.9 (28.4-40.2)
No. of patients at risk	228	209	161	108

Time of occurrence of death or SAEs	Month 3	Month 6	Month 12	Month 24
Probability of SAEs occurrence (95% CI)	17.3 (13.4-22.2)	24.4 (19.8-29.9)	31.3 (26.1-37.8)	37.8 (31.1-43.2)
No. of patients at risk	226	197	160	99

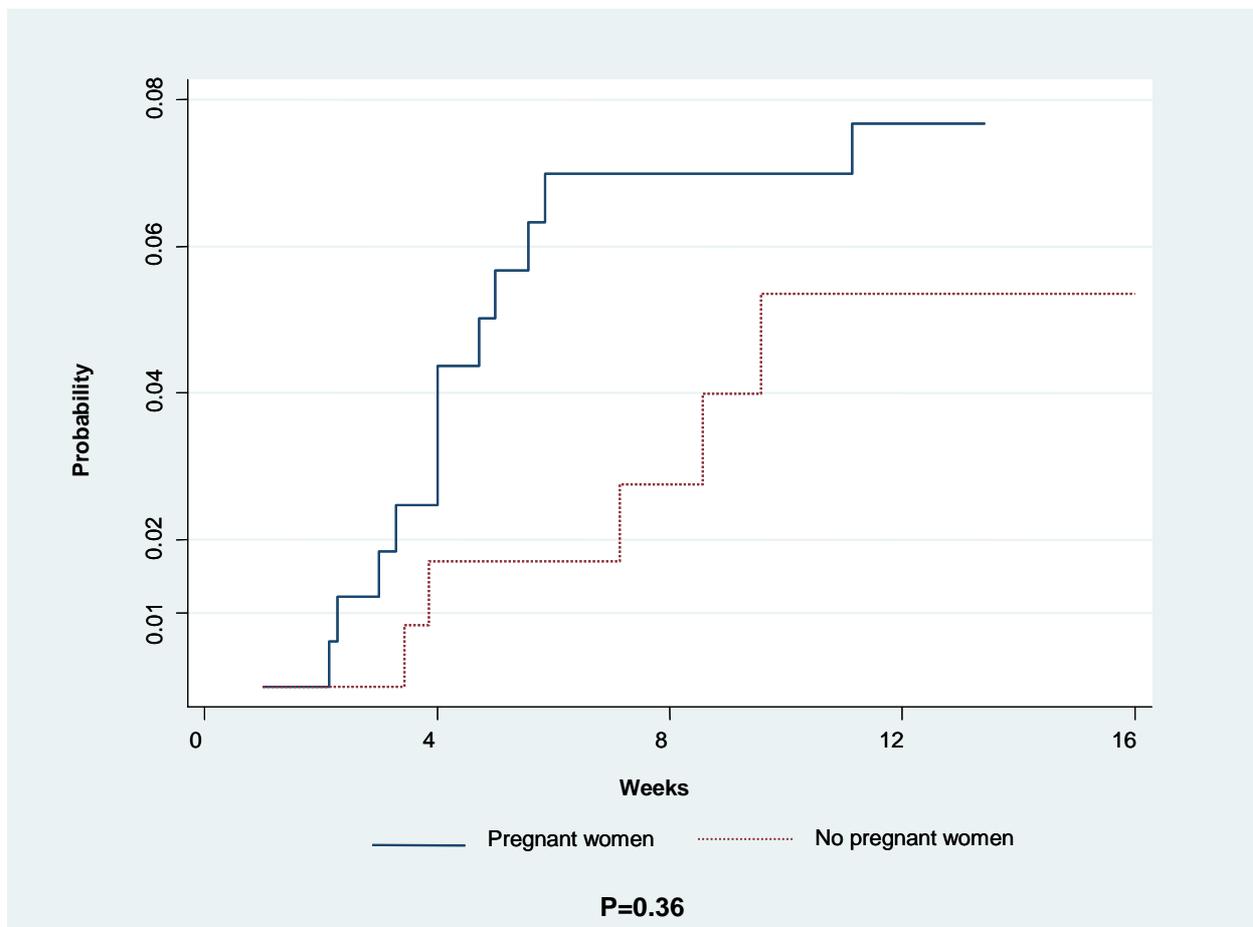


Figure 2

	HAART in non pregnant women		HAART in pregnant women	
	Day 30	Day 90	Day 30	Day 90
Time of occurrence of SAEs				
Probability of occurrence of SAEs	4.9 (2.5-9.6)	7.5 (4.3-12.7)	2.5 (0.8-7.5)	5.3 (2.1-12.2)
No. of patients at risk	154	144	118	60

Figure 1. Probability of occurrence of severe adverse events (grade ≥ 3) and/or death in women initiating a nevirapine-based antiretroviral therapy in the MTCT-Plus program in Abidjan, Côte d'Ivoire

SAEs: severe adverse events

CI: confidence interval

Figure 2. Probability of occurrence of grade III/IV rash or hepatotoxicity during the three months of follow-up in women initiating a nevirapine-based antiretroviral therapy according to the period of the initiation of treatment (pregnant and non pregnant women). MTCT-Plus program in Abidjan, Côte d'Ivoire

SAEs: severe adverse events

CI: confidence interval

HAART: Highly active antiretroviral therapy

Table 1. Baseline and follow-up characteristics of HIV-infected women in the MTCT-Plus program (N=290).

At initiation of treatment	
Period at HAART initiation	
Pregnant/non pregnant, n (%)	125/165 (43/57)
Exposed women to PMTCT	
Exposed/no exposed, n (%)	153/137 (53/47)
Age, years, median [IQR]	29 [26-33]
>29 years	137 (47)
Body mass index, Kg/m ² [IQR]	22.3 [20.1-25.3]
>18.5 *	250 (86)
WHO clinical stage, n (%)	
1	33 (11)
2	127 (44)
3	117 (40)
4	13 (5)
CD4 counts, cells/mm ³ [IQR]	186 [124-266]
>250	88 (30)
Co-trimoxazole, n (%)	287 (99)
Haemoglobin level, g/l, median [IQR]	9.8 [9-11]
≤9.8	150 (52)
Neutrophil count, mm ³ , median [IQR]	2639 [1911-3712]
<1500	28 (10)
HAART regimen, n (%)	
ZDV/3TC/NVP	265 (91)
d4T/3TC/NVP	25 (9)
Alanine aminotransferase, UI, median [IQR]	15 [11-24]
<31 IU/L*	240 (83)
Aspartate aminotransférase,UI, median [IQR]	24 [19-31]
<32 IU/L*	235 (81)
Follow-up	
Cumulative, person-months	6388
Per patient, months, median [IQR]	25 [14-30]
Status on study termination	
Dead, n (%)	16 (6)
Lost to follow-up, n (%)	7 (2)
Alive, n (%)	267 (92)

Foot note table 1

HAART: Highly active antiretroviral therapy; PMTCT: prevention to mother-to-child transmission;
WHO: World Health Organization; IQR: interquartile range; ZDV: zidovudine; 3TC: lamivudine;
NVP: nevirapine; d4T: stavudine; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase;
IU: International unity;
* upper limit of normal

Table 2. Causes of death among HIV-infected women followed in the MTCT-Plus program and treated with NVP-based HAART.

#	CD4 count* cells/mm ³	Pregnancy at HAART initiation	Regimen*	Cause of death	Time of death** (months)	History of SAEs	Description of SAEs	Time of occurrence of SAEs** (months)
1	253	No	AZT/3TC/NVP	Multiple myeloma	26.7	Yes	Neutropenia grade 3	7.2
2	241	No	AZT/3TC/NVP	Hepatitis B	24.6	Yes	Hepatotoxicity grade 3	24.2
3	332	No	AZT/3TC/NVP	Hepatitis B	13.3	Yes	Anaemia grade 4	1.2
4	230	No	AZT/3TC/NVP	Unknown	24.9	Yes	Neutropenia grade 4	9.2
5	271	Yes	AZT/3TC/NVP	Severe anaemia	3.7	Yes	Anaemia grade 4	3.4
6	250	No	AZT/3TC/NVP	AIDS terminal	14.0	Yes	Neutropenia Grade3	4.6
7	193	No	AZT/3TC/NVP	Cerebral malaria	20.8	Yes	Rash grade 3	0.7
8	39	Yes	AZT/3TC/NVP	AIDS terminal	10.6	Yes	Rash grade 3	2.0
9	170	Yes	AZT/3TC/NVP	AIDS terminal	20.4	No		
10	186	Yes	d4T/3TC/NVP	Eclampsia	1.8	No		
11	7	No	AZT/3TC/NVP	Pneumonia	6.9	No		
12	226	No	d4T/3TC/NVP	Renal tumor	2.0	No		
13	121	No	AZT/3TC/NVP	Cerebral malaria	10.0	No		
14	84	Yes	AZT/3TC/NVP	Fever	9.8	No		
15	24	No	AZT/3TC/NVP	Meningitis	7.4	No		
16	288	Yes	AZT/3TC/NVP	Gastric perforation	12.9	No		

Foot note table 2

* At initiation of treatment, SAEs= Severe adverse events grade III/IV

** After HAART initiation

Table 3. Factors associated with severe adverse events in women initiating NVP-based antiretroviral therapy. Multivariable Cox regression analyses. MTCT-Plus program, Abidjan, Côte d'Ivoire (2003-2006).

	All severe adverse events (N=88)†			NVP-related severe adverse events(N=25)			ZDV-related severe adverse events (N=71)		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age (years)									
≥30 (n=137)	1.03	0.67-1.59	0.90	1.03	0.46-2.31	0.94	0.92	0.57-1.49	0.74
<30 (n=153)	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
Body mass index (Kg/m²)									
<18 (n=40)	1.08	0.53-2.20	0.05	0.64	0.14-3.00	0.57	1.12	0.52-2.42	0.78
≥18 (n=160)	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
CD4+ count/mm³									
>250 (n=88)	0.68	0.41-1.12	0.14	0.77	0.31-1.89	0.57	0.64	0.36-1.14	0.13
≤250 (n=202)	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
WHO staging									
Stage 3 or 4 (n=130)	1.00	0.63-1.58	0.99	0.59	0.24-1.41	0.23	1.07	0.65-1.79	0.77
Stage 1 or 2 (n=160)	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
ALT (IU/L)									
≥31(n=50)	1.58	0.89-2.78	0.12	3.21	1.29-7.97	0.01	1.10	0.57-2.15	0.78
<31(n=240)	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
Neutrophil level (/mm³)									
<1500 (n=28)	1.51	0.76-2.98	0.24				2.20	1.09-4.43	0.03
≥1500 (n=262)	1.00	-	-				1.00	-	-
Hemoglobin level (g/dL)									
≤9.8 (n=150)	1.15	0.73-1.82	0.56	0.87	0.37-2.03	0.74	1.35	0.81-2.23	0.25
>9.8 (n=140)	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-
Status of pregnancy									
Pregnant (n=125)	0.98	0.60-1.64	0.98	0.74	0.28-1.95	0.55	1.11	0.65-1.91	0.70
Non pregnant (n=165)	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-

Foot note table 3

HAART: Highly active antiretroviral therapy; WHO: World Health Organization; IQR: interquartile range; NVP: nevirapine; ALT: alanine aminotransferase; OR: odds ratio; aOR: adjusted odds ratio; CI: confidence interval

† If a woman had multiple severe adverse events, only the first was used in the Cox regression analysis

3.3.3. Discussion et perspectives

Dans les pays à ressources limitées, le traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne est généralement composé de deux INRTs et d'un INNRT car ils sont efficaces et peu chers (3, 74). Les INRTs qui ont été évalués et qui sont actuellement les plus utilisés chez la femme enceinte car généralement bien tolérés et efficaces vis-à-vis de la PTME sont la ZDV et le 3TC. Les principaux effets secondaires de la ZDV sont l'anémie et la neutropénie (119, 120). La fréquence des anémies sévères (grade $\geq 3/4$) varie entre 1,2% et 7,1% (59, 64, 121, 122) et celle de la neutropénie entre 0,4% et 23,7% (59, 123, 124). La fréquence des neutropénies est élevée surtout quand la ZDV est associée au cotrimoxazole mais à l'arrêt du cotrimoxazole 70% à 80% des neutropénies disparaissent (124).

En cas d'anémie < 7 grammes/dL, d'autres INRTs peuvent être utilisés, mais il existe très peu de données concernant leur utilisation chez les femmes enceintes. C'est le cas de l'Abacavir (ABC), du d4T et de l'emtricitabine (FTC). Les rares études pharmacocinétiques réalisées chez les femmes enceintes ont montré qu'aucun ajustement de dose n'était nécessaire avec l'ABC et le d4T au cours de la grossesse (125, 126). La grossesse ne semble pas majorer le risque d'hypersensibilité à l'ABC (65) et très peu d'effets indésirables avec le TDF et le FTC avaient été observés dans un essai de phase II multicentrique (Côte d'Ivoire, Afrique du Sud et Cambodge) conduit par notre équipe et évaluant les propriétés pharmacocinétiques et la tolérance de l'association TDF/FTC chez la femme enceinte et le nouveau-né exposé (127). En ce qui concerne le d4T, le risque d'acidose lactique avec ou sans décès de la mère et/ou du fœtus est plus fréquent pendant la grossesse surtout en combinaison avec le ddI (128, 129) et a conduit à proscrire cette association pendant la grossesse (3). Dans l'essai AMATA où un régime à base de d4T a été utilisé en cas d'anémie grave, on notait deux cas (0,4%) de lipodystrophie (59).

En ce qui concerne l'INNRT contenu dans le régime de première ligne, à cause de l'effet tératogène de l'EFV, la NVP est la molécule la plus utilisée chez les femmes enceintes. Elle a montré son efficacité dans la réduction de la TME et sa très bonne tolérance surtout administrée en monodose (8, 24, 26). Quand elle est utilisée dans une MARV, des études réalisées principalement dans les pays développés ont montré que les femmes enceintes et/ou celles qui ont des $CD4 \geq 250$ cellules/mm³ avaient plus de risque de développer des effets indésirables à la NVP (surtout une hépatotoxicité) que les femmes qui ont des $CD4 < 250$ cellules/mm³ (85-89). Ces résultats peuvent poser des problèmes si l'on les extrapole aux pays à ressources limitées car une MARV à base de NVP est presque toujours utilisée chez les femmes enceintes qui ont des $CD4$ compris entre 250 et 350 cellules/mm³ en l'absence d'autres options. Cependant, très peu de données sont actuellement disponibles sur la survenue d'effets indésirables avec ce type de MARV chez les femmes enceintes africaines en fonction des $CD4$.

Dans une étude réalisée en Thaïlande chez 409 patients (60% femmes enceintes, 21% femmes non enceintes et 19% hommes) ayant reçu une MARV à base de NVP, la fréquence de l'hépatotoxicité était de 15,6% chez tous les patients et celle des rashes cutanés de 16,1%. La NVP a été arrêtée chez 4,2% et 6,8% des patients, respectivement à cause de l'hépatotoxicité et des rashes cutanés. Dans l'analyse multivariée, le sexe, le fait d'être enceinte, les CD4 de base (≥ 250 ou ≥ 400 cellules/mm³) n'étaient pas associés à la survenue d'une hépatotoxicité ou d'un rash cutané (130).

Dans une étude réalisée au Brésil, où 197 femmes enceintes étaient sous MARV contenant la NVP, on notait une bonne tolérance de ces femmes enceintes à la NVP avec 4,6% de rash et 1,5% d'hépatotoxicité. La médiane des CD4 était de 344 cellules/mm³ chez les femmes qui n'avaient pas développé de toxicité à la NVP et de 298 cellules/mm³ chez les femmes qui avaient développé une toxicité à la NVP (131).

En Afrique sub-saharienne, une étude réalisée au Mozambique sur 146 femmes enceintes recevant une MARV à base de NVP a montré que les taux d'hépatotoxicité, tous grades confondus, n'étaient pas statistiquement différents entre les 67 femmes ayant des CD4 ≥ 250 cellules/mm³ et les 79 autres ayant des CD4 < 250 cellules/mm³ (9,0% vs 6,3%, respectivement ; $p = 0,55$). Par contre pour l'hépatotoxicité sévère (grade ≥ 3), on notait plus d'effets indésirables chez les femmes ayant des CD4 ≥ 250 cellules/mm³ par rapport aux femmes ayant des CD4 < 250 cellules/mm³ (6,0% vs 0% ; $p = 0,02$). Aucune mortalité en relation avec les effets indésirables n'a été reportée (132).

Dans une autre étude réalisée au Mozambique par l'équipe du programme « DREAM », sur les 703 femmes enceintes ayant reçu une MARV à base de NVP, la fréquence des effets indésirables de grade ≥ 3 était de 6,5% pour l'hépatotoxicité, 2,4% pour les rashes cutanés et 1,1% pour le syndrome de Stevens-Johnson. Cinq femmes sont décédées durant leur grossesse (0,88%) dont un décès pourrait être associé aux effets indésirables. Les fréquences des effets indésirables de grade ≥ 3 étaient de 9,4% chez les femmes ayant des CD4 < 250 cellules/mm³ et 5,9% chez celles ayant des CD4 ≥ 250 cellules/mm³ ($p = 0,15$) (61).

En Afrique du Sud, dans une étude réalisée chez 390 femmes enceintes recevant une MARV contenant de la NVP, 31 femmes (8%) ont développé une hépatotoxicité. La fréquence d'hépatotoxicité de grade ≥ 3 était de 0,3% et le taux de CD4 de ces patientes était inférieur à 100 cellules/mm³ (133).

Au Kenya, dans l'essai KISUMU où toutes les femmes enceintes, éligibles ou non au traitement antirétroviral, ont reçu la combinaison ZDV/3TC/NVP, la fréquence de rash et/ou d'hépatotoxicité de grade ≥ 3 était de 5,8% et n'était pas différente entre les femmes ayant des CD4 ≤ 250 cellules/mm³ et celles ayant des CD4 > 250 cellules/mm³ (6,0% vs 5,7% ; $p = 1,00$). Deux cas de syndrome de Steven

Johnson ont été observés chez des femmes qui avaient des CD4 >250 cellules/mm³, mais n'ont pas conduit au décès (56).

Les résultats de ces multiples études réalisées en Afrique sub-saharienne dont le notre montrent en général que le régime de première ligne est bien toléré chez les femmes y compris les femmes enceintes. En ce qui concerne les fréquences d'hépatotoxicité et de rash sévères, d'une part elles sont plus basses en Afrique sub-saharienne (entre 1,5% et 6,6%) que celles rapportées dans les pays développés (entre 5,8% et 17,6%) (87, 89, 134, 135), et d'autre part la NVP est relativement bien tolérée chez les femmes enceintes qui ont des CD4 \geq 250 cellules/mm³ en comparaison de celles qui ont des CD4 < 250 cellules/mm³. Ces différences observées par rapport au pays développés pourraient être dues à une susceptibilité différente à la NVP entre la population d'origine africaine et celle d'origine caucasienne (136), à une répartition différente de la fréquence des facteurs de risque tels que les hépatites B et C et la consommation d'alcool et de drogue. Cependant, dans ces études africaines, les prévalences de l'hépatite B et de la consommation d'alcool et de drogue n'ont pas en général été rapportées. De plus, la taille d'échantillon de ces études étant souvent limitée, ces résultats sont à interpréter avec prudence. D'autres études sur les femmes recevant un régime à base de NVP en fonction des CD4 restent à notre avis nécessaires pour une meilleure information sur la tolérance à la NVP chez les femmes enceintes en Afrique sub-saharienne.

Dans les pays à ressources limitées, les IP sont réservés pour le traitement de deuxième ligne en cas d'échec au traitement ou pour le traitement de l'infection par le VIH-2 (3, 74). Il existe donc très peu d'expérience avec l'utilisation de ces IP chez les femmes enceintes dans ces régions. La plupart des données concernant l'utilisation des IP chez les femmes enceintes proviennent des pays développés. Ces IP ont été identifiés comme responsables de comorbidités maternelles (diabète gestationnel) et sont utilisés malgré leur classification par la « Food and drug Administration (FDA) » en catégorie B ou C (137). Les IP les plus utilisés car relativement bien tolérés chez les femmes enceintes sont le Saquinavir boosté par le ritonavir (SQV/r), le NFV et le LPV/r (138, 139). Avec ces IP, des études ont rapporté une issue défavorable des grossesses avec (94-99). En Afrique sub-saharienne où une MARV à base d'un INNRT est utilisée, très peu d'études étaient alors disponibles sur les issues de grossesses des femmes enceintes avec ce traitement. Nous avons alors tenté d'étudier la relation entre les issues défavorables de grossesse l'utilisation chez les femmes enceintes de la MARV contenant un INNRT à Abidjan.

3.4. Issues des grossesses des femmes enceintes sous régime de première ligne

Pour répondre à cette question concernant les issues défavorables de grossesse, nous avons inclus dans cette étude, toutes les femmes éligibles au traitement antirétroviral enrôlées dans deux programmes consécutifs conduits dans les mêmes centres cliniques :

- le programme DITRAME-PLUS (mars 2001 à juillet 2003) où les femmes éligibles au traitement antirétroviral ont reçu un régime court d'antirétroviraux pour la PTME car la MARV n'était pas encore recommandée et disponible chez les femmes enceintes,
- le programme MTCT-Plus (août 2003 à août 2007) où les femmes enceintes éligibles ont initié une MARV.

3.4.1. Principaux résultats

Sur les 326 femmes enceintes éligibles au traitement antirétroviral, 175 (54%) ont reçu des régimes courts d'antirétroviraux (CD4 médian: 177 cellules/mm³) et 151 (46%) ont reçu une MARV (CD4 médian : 182 cellules/mm³). Comparé à des régimes courts d'antirétroviraux à visée prophylactique, la MARV:

- diminue significativement le taux de TME estimé à la 6^{ème} semaine (0,8% avec la MARV vs 11,3% avec des régimes courts ; $p < 0,001$) ;
- augmente significativement la fréquence des petits poids de naissance (22,3% avec la MARV vs 12,4% avec des régimes courts ; $p = 0,02$).

Aucune différence statistiquement significative entre la MARV et les régimes courts de PTME n'a été observé en ce qui concerne les mort-nés (3,3% avec la MARV vs 2,9% avec les régimes courts de PTME ; $p = 0,85$) et la mortalité néonatale (0,7% avec la MARV vs 4,2% avec les régimes courts de PTME ; $p = 0,07$).

Dans l'analyse multivariée ($n=309$), après ajustement sur les caractéristiques de base de la mère (CD4, stade clinique OMS, et âge), la MARV initiée avant la grossesse (OR ajusté : 2,88 ; IC à 95% 1,10-7,51) et pendant la grossesse (OR ajusté : 2,12 ; IC à 95% 1,15-4,65) ainsi qu'un indice de masse corporelle bas ($<25 \text{ kg/m}^2$) à l'accouchement (OR ajusté : 2,43 ; IC à 95% 1,20-4,91) étaient associés à la survenue d'un petit poids de naissance.

L'ensemble de ce travail dont j'étais le deuxième auteur a été publié en 2008.

Antiretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Côte d'Ivoire

AIDS. 2008; 22: 1815-1820

Antiretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Côte d'Ivoire

Didier K. Ekouevi^{a,b}, Patrick A. Coffie^{a,b,c}, Renaud Becquet^{b,c},
Besigin Tonwe-Gold^{b,d}, Appolinaire Horo^a, Rodolphe Thiebaut^{b,c},
Valériane Leroy^{b,c}, Stéphane Blanche^d, François Dabis^b
and Elaine J. Abrams^f

Background: Pregnancy outcomes in women receiving highly active antiretroviral treatment (HAART) in Africa are not well described.

Methods: HIV-1-infected pregnant women in the ANRS Ditrane Plus and the MTCT-Plus projects were included. Between March 2001 and July 2003, when HAART was not yet available, women eligible for HAART received a short-course antiretroviral regimen, zidovudine (ZDV) or (ZDV + lamivudine) and single dose of nevirapine for preventing mother-to-child transmission (PMTCT group). Between August 2003 and August 2007, eligible women for HAART received it (HAART group). The frequencies of low birth weight (LBW) (<2500 g), stillbirth and infant mortality are reported. Risk factors associated with LBW were investigated using a logistic regression model.

Results: Of the 326 HIV-infected pregnant women, 175 women received short-course antiretroviral (median CD4 cell count 177 cells/ μ l) and 151 received HAART (median CD4 cell count 182 cells/ μ l). At 12 months, three paediatric infections (2.3%) occurred in the HAART group vs. 25 (16.1%) in the PMTCT group ($P < 0.001$). The rate of LBW was 22.3% in the HAART group and 12.4% in the PMTCT group ($P = 0.02$). In multivariable analysis ($n = 309$), after adjustment on maternal CD4 cell count, WHO stage, age and maternal BMI, HAART initiated before pregnancy [adjusted odds ratio (OR) 2.88, 95% confidence interval (CI) 1.10–7.51] and during pregnancy (adjusted OR 2.12, 95% CI 1.15–4.65) and maternal BMI at delivery (adjusted OR 2.43, 95% CI 1.20–4.91) were associated with LBW.

Conclusion: HAART in pregnant African women with advanced HIV disease substantially reduced mother-to-child transmission, but was associated with LBW.

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2008, **22**:1815–1820

^aANRS 1201/1202 DITRAME PLUS Project, PACCI Collaboration, Abidjan, Côte d'Ivoire, ^bInstitut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Victor Segalen Bordeaux 2, ^cINSERM, Unité 897, Centre de recherche 'Epidémiologie et Biostatistique', Bordeaux, France, ^dMTCT-Plus Programme, ACONDA, Abidjan, Côte d'Ivoire, ^eService de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Necker Enfants Malades, Paris, France, and ^fMTCT-Plus Initiative, International Center for AIDS Care and Treatment Programs (ICAP), Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York, USA.

Correspondence to Didier Koumavi Ekouevi, MD, PhD, 18 BP 1954, Abidjan 18, Côte d'Ivoire.

E-mail: ekouevi@aviso.ci

Received: 11 March 2008; revised: 29 May 2008; accepted: 1 June 2008.

DOI:10.1097/QAD.0b013e32830b8ab9

Keywords: Africa, antiretroviral drugs, HIV, mother-to-child transmission, pregnancy outcomes

Introduction

The association between highly active antiretroviral treatment (HAART) use during pregnancy and adverse infant outcomes, particularly preterm delivery (PTD), has been hotly debated over the last decade, particularly in developed countries where HAART is frequently used for prevention of mother-to-child transmission [1–3]. Studies from Europe and the UK have reported an increased risk of PTD among women receiving HAART during pregnancy [1,2]. However, studies from the United States [3], Latin American and the Caribbean [4] as well as a recent meta-analysis of 14 perinatal studies [5,6] did not show any significant association between HAART during pregnancy and PTD in developed countries. To date, experience with HAART during pregnancy in Africa has been relatively limited and information about pregnancy outcomes is lacking [7]. Our aim was to evaluate pregnancy outcomes in women with advanced HIV disease who were treated with HAART during pregnancy in Abidjan, Côte d'Ivoire.

Methods

Study design and setting

This study was conducted within two sequential PMTCT programmes located in the same antenatal clinics in Abidjan: the Ditrane Plus Study, March 2001–July 2003 [8] and the MTCT-Plus Programme, August 2003–August 2007 [9].

Patients and antiretroviral regimens

Pregnant women identified as HIV-1 infected were referred for enrolment in these two programmes and all eligible women for HAART and their infants were included. In the Ditrane Plus Study, HAART was not yet available for pregnant women and they received, for preventing mother-to-child transmission (PMTCT), an intrapartum single dose of nevirapine (NVP) after short-course ZDV (scZDV) initiated at 36 weeks gestation or sc[ZDV + lamivudine (3TC)] initiated at 32 weeks gestation until 3 days postpartum (referred as the PMTCT group). In the MTCT-Plus Programme, we included women on HAART before pregnancy and pregnant women who meet eligibility criteria [WHO clinical stage 2 or 3 and lymphocytes T CD4+ (CD4) cell count <350 cells/ μ l, or WHO 4 or CD4 cell count <200 cells/ μ l]. They received HAART [ZDV or stavudine (d4T) + 3TC + NVP] in antepartum and continued it in labour and after delivery (HAART group).

In both groups, infants received ZDV syrup for 7 days + sdNVP (single dose of nevirapine) syrup on day 2 or 3. Women were counselled to either replacement feed or to practice exclusive breastfeeding for 4–6 months. The breast-milk substitutes were free of charge in the PMTCT group but were purchased by the mothers in the HAART group. All women initiated multivitamin supplementation at their enrolment in the programme [10].

Inclusion and follow-up procedures

Maternal sociodemographic, clinical and biological characteristics were recorded at the enrolment. During follow-up, clinical information, drug intake and tolerance data were collected. At delivery, anthropometric data of infants was collected in the maternity ward by the midwife who was neither aware of the women's HIV status nor of their antiretroviral regimen.

Laboratory procedures

Plasma HIV-1 RNA viral load testing for early diagnosis of paediatric HIV-1 infection was performed using a quantitative real-time reverse transcriptase-PCR technique targeted in the HIV-1 LTR gene, as previously validated [11]. The quantification limit of this method was 300 copies/ml with 200 μ l of plasma. The algorithm used for defining HIV infection in infants was reported previously [8,9]. CD4 cell counts were measured by a dual-platform flow cytometry technique with an automated blood cell counter (MaxM; Beckman Coulter, Miami, Florida, USA).

Outcomes

The following pregnancy outcomes were investigated. Stillborn was defined as the death of a fetus at any time after the 20th week of pregnancy. Infant mortality was defined as born-alive infants who died before their first birthday. Low birth weight (LBW), and very low birth weight (VLBW) were defined as birth weight less than 2500 g and less than 2000 g, respectively.

Statistical analysis

All singleton infants were included in the following analyses [12]. Group comparisons used Student's *t*-test or nonparametric Mann–Whitney *U*-test for continuous variables, and χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. Univariable and multivariable logistic regression analyses were used to study the relation between LBW and explanatory variables. A survival analysis was conducted to estimate infant mortality with Kaplan–Meier probabilities. Determinants of survival were explored using a Cox model.

Results

Description of the study population and antiretroviral regimens

Overall, 358 HIV-infected pregnant women eligible for HAART were included in this study (Fig. 1). At enrolment the median maternal age was 28 years, interquartile range (IQR) 25–32, median CD4 cell count was 179 cells/ μ l (IQR 120–252) and median maternal BMI at delivery was 23.8 kg/m² (IQR 21.8–26.3). There were no statistically significant differences between women receiving HAART and those eligible for HAART but who did not receive it, except for WHO stage ($P < 0.001$), parity ($P = 0.001$) and age ($P = 0.039$).

The median duration on HAART was 11.7 weeks whereas the median exposure time to short-course antiretroviral drugs (sc-ART) prophylaxis was 4.9 weeks. The most common antiretroviral regimen used was

ZDV + 3TC + NVP (87%) in the HAART group and ZDV + sdNVP (54.2%) in the PMTCT group.

Adverse pregnancy outcomes

Among the 326 singleton infants, the overall stillbirth rate was 3.1% [95% confidence interval (CI) 1.5–5.6] (Fig. 1). There was no significant difference between the HAART and PMTCT groups (3.3 vs. 2.9%; $P = 0.85$).

Anthropometric data were available for 309 infants. The median birth weight was 3000 g (IQR 2700–3250 g). Overall, 52 (16.8%) infants had LBW, with a significantly higher proportion in the HAART group compared with the PMTCT group (22.3 vs. 12.4%; $P = 0.020$). In the PMTCT group, the frequency of LBW did not vary by sc-ART regimen [12.3% with short course (ZDV + 3TC) + sdNVP and 9.4% with scZDV + sdNVP; $P = 0.60$]. Similarly, in the HAART group, the frequency of LBW was not different between women who initiated

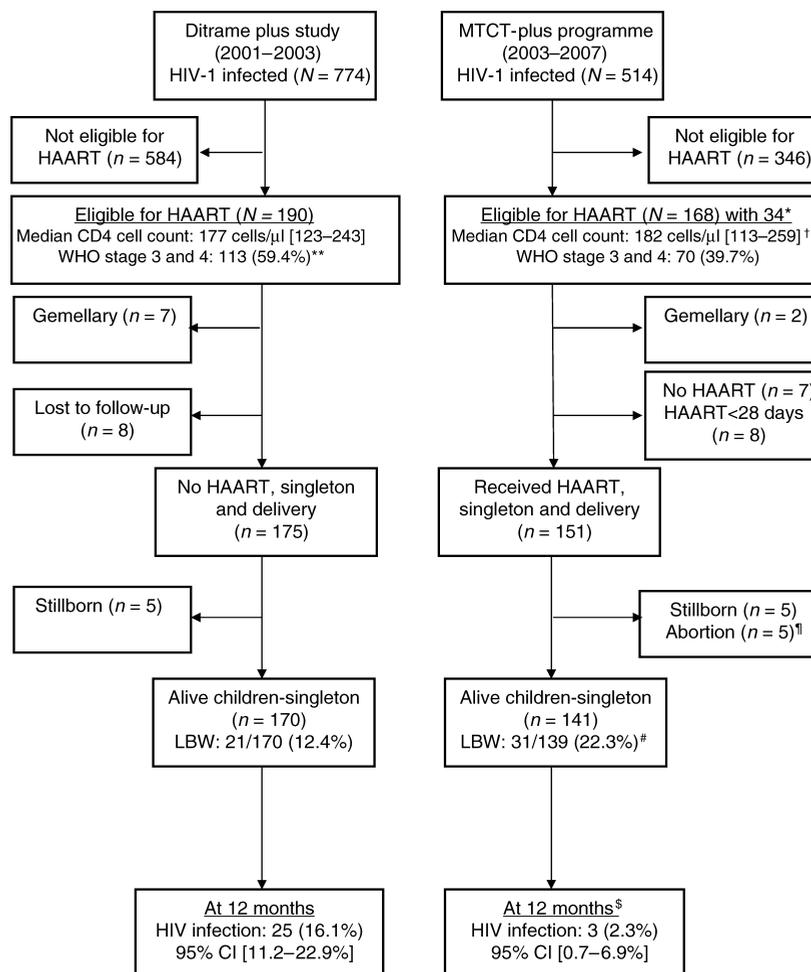


Fig. 1. Flow chart of HIV-infected pregnant women eligible included in the study from ANRS Ditrane Plus Study and MTCT-Plus Programme. *Starting HAART before pregnancy; **WHO staging $P < 0.001$; †Kaplan–Meier estimates, $P < 0.001$; ‡LBW, low birth weight ($P = 0.02$); †Spontaneous abortion was defined as any occurrence of pregnancy based on positive urinary test but for whom the pregnancy did not last until the beginning of the third trimester estimated by the measurement of the uterine height; †Median CD4 cell count ($P = 0.611$). CI, confidence interval.

HAART before pregnancy and those who initiated HAART during pregnancy (25.0 vs. 21.5%, $P=0.68$). The rate of VLBW was similar between groups ($P=0.974$). There was no significant difference between groups for height or head circumference at birth ($P=0.279$).

Risk of HIV transmission

Among the 305 infants tested for HIV-infection, 28 infants were identified as HIV-infected at 12 months [Kaplan–Meier estimates: 9.6%, 95% CI (6.7–13.7)]. In the HAART group, 65% of the women initiated breastfeeding for 4.7 months in median (IQR 3.3–6.3), while this proportion was 48% in the PMTCT group, but with a similar duration (4.3 months in median, IQR 3.5–6.5). The estimated transmission risk was 2.3% (95% CI 0.7–6.9) in the HAART group, and 16.1% (95% CI 11.2–22.9%) in the PMTCT group ($P<0.001$).

Factors associated with low birth weight

A multivariable analysis (Table 1) demonstrated that HAART initiated before pregnancy [adjusted odds ratio (aOR) 2.88, 95% CI (1.10–7.51)] and during pregnancy [aOR 2.12, 95% CI (1.15–4.65)] and maternal BMI

(<25 kg/m²) [aOR 2.43, 95% CI (1.20–4.91)] were associated with LBW.

Infant mortality

At age 1 year, the overall infant survival rate was 0.93 [95% CI (0.87–0.96)] among HIV-uninfected infants and was similar in the HAART and PMTCT groups ($P=0.78$). Neither LBW (aOR 1.5, $P=0.38$) nor the maternal exposure to HAART (aOR 1.1, $P=0.85$) was statistically associated with infant mortality in HIV-uninfected infants. The only factor associated with infant mortality was paediatric HIV infection (aOR 11.9, 95% CI 4.8–29.5) in the Cox model after adjustment on infant feeding practices, LBW, exposure to HAART regimens and maternal characteristics at enrolment.

Discussion

In this West African study, HAART for pregnant women with advanced HIV disease demonstrated a very low rate of mother-to-child HIV transmission (2.3%) in comparison with that in a historical cohort of HAART eligible women who only received short-course PMTCT regimens

Table 1. Factors associated with low birth weight (<2500 g) among 309 infants born to HIV-infected women eligible for highly active antiretroviral treatment.

	N	Multivariate analysis								
		Univariate analysis			Initial model			Final model		
		Outcome (%)	OR	P	aOR	95% CI	P	aOR	95% CI	P
Age (years)										
<30	201	36 (17.9)	1.00		1.00			1.00		
≥30	108	16 (14.8)	0.80	0.489	0.84	0.43–1.66	0.626	0.81	0.42–1.57	0.539
Living with partner										
No	96	19 (19.8)	1.00		1.00					
Yes	213	33 (15.5)	0.74	0.351	0.62	0.31–1.21	0.164			
Having income activity										
No	178	34 (19.1)	1.00		1.00					
Yes	131	18 (13.7)	0.67	0.215	0.87	0.44–1.69	0.780			
Education level										
No and primary school	215	38 (17.7)	1.00		1.00					
Secondary and more	94	14 (14.8)	0.81	0.548	0.77	0.38–1.55	0.465			
Antiretroviral regimens										
sc-ART for PMTCT	170	21 (12.4)	1.00		1.00			1.00		0.029
HAART initiated in pregnancy	107	23 (21.5)	1.93	0.083	2.42	1.07–5.43	0.032	2.12	1.15–4.65	0.030
HAART before pregnancy	32	8 (25.0)	2.25	0.047	3.17	1.07–9.46	0.038	2.88	1.10–7.51	0.030
CD4 cell count (cells/μl)										
≥200	111	16 (14.4)	1.00		1.00			1.00		
<200	198	36 (18.2)	1.32	0.397	1.33	0.67–2.63	0.422	1.37	0.69–2.70	0.370
WHO staging										
Stages 1–2	154	27 (17.5)	1.00		1.00			1.00		
Stages 3–4	155	25 (16.1)	0.90	0.742	0.98	0.50–1.91	0.957	0.95	0.49–1.84	0.872
Body mass index (kg/m ²)										
≥25	122	13 (10.7)	1.00		1.00			1.00		
<25	187	39 (20.9)	2.20	0.021	2.39	1.17–4.84	0.016	2.43	1.20–4.91	0.013
Number of infants										
0	116	17 (14.7)	1.00		1.00					
≥1	193	35 (18.1)	1.29	0.429	0.90	0.41–1.94	0.783			

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; HAART, highly active antiretroviral treatment; OR, odds ratio; PMTCT, preventing mother-to-child transmission; sc-ART, short-course antiretroviral drugs.

(16.1%). At the same time, the frequency of LBW was significantly higher in the HAART group; 22.3% compared with 12.4% in PMTCT group. The impact of HAART on infant outcomes has been examined in multiple studies in developed countries where most women received HAART for PMTCT as well as maternal treatment. One study [13] from the UK noted that the birth weight was significantly lower in infants exposed to HAART *in utero* compared with those exposed to *sc*-ART prophylaxis. Furthermore, a study from the United States noted that babies born to women initiating protease inhibitor-based HAART had twice the risk for LBW in comparison with those exposed to other antiretroviral drug combinations [3]. However, other studies from Europe, USA, Latin America and Caribbean did not find this association [4,14,15]. We believe that these are the first data from Africa associating HAART during pregnancy with LBW.

In our analysis, babies born to women receiving HAART were at a higher risk for LBW compared with those mothers who received *sc*-ART with only one or two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. The complexity as well as the duration of treatment may contribute to this finding. Women were exposed to HAART for 11.7 weeks during pregnancy compared with 4.9 weeks of *sc*-ART. Due to the nature of the data set we were unable to examine the relationship between duration of exposure and LBW. We were also unable to study PTD rates because the majority of HIV-infected women did not know the date of their last menstruation and did not have an obstetrical ultrasound examination in the first trimester. Furthermore, the association between HAART and PTD was inconsistently reported [1–3]. Differences in methodologies, HAART regimens and care practices, make these studies difficult to compare [16]. There are few data on biological mechanisms explaining the potential effect of HAART on the occurrence of PTD or LBW. One hypothesis is that they could be the consequence of the effect of HAART on the modulation of Th1 and Th2 response [17].

In addition, low maternal BMI was a risk factor for having an infant with LBW; this is consistent with data already reported in Rwanda [18].

Infant mortality rates for uninfected infants in these cohorts were comparable for women receiving HAART and those receiving antiretroviral therapy prophylaxis. This differs from findings in a study in Uganda, which reported a high incidence of mortality in infants born to women who received HAART (25.7 per 100 person-years vs. 7.7 in children exposed to maternal *sdNVP*) [19]. We believe that there are several reasons for our good infant outcomes. First, despite an increased rate of LBW, the rate of VLBW was not increased. Second, the transmission rate was low in the HAART cohort, diminishing the risk of infant death. Finally, infants born

to mothers enrolled in both cohorts were closely followed with a full array of comprehensive services that likely contributed to low mortality rates.

The strength of this study is that we had adequately controlled for WHO stage and maternal CD4 cell count, although we compared two sequential cohorts of women with advanced HIV disease and so were unable to take into account changes in HIV care over time and could not assess variables such as smoking, alcohol and drug abuse which contribute to poor birth outcomes. Furthermore, 87% of women in the HAART group received the same regimen: ZDV/3TC/NVP. Finally, all HIV-infected women were followed-up in the same clinical sites by the same clinical teams since 2001.

Further larger scale international pharmaco-vigilance systems should be established to assess pregnancy outcomes in the context of this wider use of antiretroviral regimen in pregnant women.

Acknowledgements

This study was partly reported during the 3rd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment in Rio de Janeiro, Brazil, 24–27 July 2005 (abstract TuFo0202) and was reported at the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston MA (USA), February 3–6, 2008 (abstract 641).

The authors thank the Secretariat of the MTCT-Plus Initiative at Columbia University, the ACONDA Côte d'Ivoire team, the CeDRoS team, the Ditrane Plus study clinic team, as well as all the patients and families enrolled in this programme.

The primary sponsor of the Ditrane Plus project was the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), France. The MTCT-Plus Initiative is supported by several private US organizations (www.mtctplus.org). D.K.E. was a fellow of the French Charity Sidaction and is now a fellow of the European and Developing Clinical Trial Partnership (EDCTP). R.B. was a fellow of the French Ministry of Education, Research and Technology and is now funded by the French Charity Sidaction. Zidovudine and lamivudine were provided by Glaxo-Smith Kline International.

Contribution of the authors: D.K.E. designed the study, conducted data analysis and wrote the first draft of the manuscript. P.A.C. prepared and conducted data analysis and participated in manuscript writing. R.B. contributed to data monitoring and was particularly in-charge of HIV-free survival analysis. B.T.-G. was the study coordinator of all aspects of the project on site and

contributed to the writing manuscript. A.H. supervised clinically the antenatal and obstetrical phases of the study in Ditrane Plus project. R.T. participated in statistical analysis. V.L. was the coprimary investigator of the Ditrane Plus project and participated in manuscript writing. S.B. participated in the design of the study and manuscript writing. F.D. was coprimary investigator of Ditrane Plus project and edited the manuscript. E.J.A. is the director of the MTCT-Plus Programme of the Columbia Mailman School of Public Health (New York, New York, USA), designed the study and writing the manuscript.

References

1. Thorne C, Patel D, ML N. **Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe.** *AIDS* 2004; **18**:2337–2339.
2. Grosch Woerner I, Puch K, Maier RF, Niehues T, Notheis G, Patel D, et al. **Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women.** *HIV Med* 2008; **9**:6–13.
3. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. **Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome.** *N Engl J Med* 2002; **346**:1863–1870.
4. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA, et al. **Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth.** *AIDS* 2006; **20**:2345–2353.
5. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. **Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of preterm delivery: a meta-analysis.** *AIDS* 2007; **21**:607–615.
6. Patel D, Thorne C, Newell ML. **Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis.** *AIDS* 2007; **21**:1656–1657. Response to Kourtis et al. Author reply 1657–1658.
7. Masaba R, Ndivo R, Nyangau I, Achola K, Zeh C, Thigpen M, et al. **Comparison of adverse fetal outcomes in HIV-1-infected antiretroviral-naïve pregnant women who have received zidovudine and either nevirapine or nelfinavir for prevention of mother-to-child transmission antenatally.** *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 3–6 February 2008, Boston, USA [abstract 640].
8. Dabis F, Bequet L, Ekouevi D, Viho I, Sakarovitch C, Becquet R, et al. **Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission.** *AIDS* 2005; **19**:309–318.
9. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, Amani-Bosse C, Toure S, Coffie PA, et al. **Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach.** *PLoS Med* 2007; **4**:e257.
10. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa EJ, McGrath N, Mwakagile D, et al. **Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1-infected women in Tanzania.** *Lancet* 1998; **351**:1477–1482.
11. Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, et al. **Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting.** *J Clin Microbiol* 2005; **43**:2709–2717.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Impact of multiple births on low birthweight – Massachusetts, 1989–1996.** *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; **48**:289–292.
13. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. **Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland.** *AIDS* 2007; **21**:1019–1026.
14. European Collaborative Study. **Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **32**:380–387.
15. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. **Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth?** *J Infect Dis* 2006; **193**:1195–1201.
16. Tuomala RE, Yawetz S. **Protease inhibitor use during pregnancy: is there an obstetrical risk?** *J Infect Dis* 2006; **193**:1191–1194.
17. Fiore S, Newell ML, Trabattoni D, Thorne C, Gray L, Savasi V, et al. **Antiretroviral therapy-associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women.** *J Reprod Immunol* 2006; **70** (1-2):143–150.
18. Castetbon K, Ladner J, Leroy V, Chauliac M, Karita E, De Clercq A, et al. **Low birthweight in infants born to African HIV-infected women: relationship with maternal body weight during pregnancy: Pregnancy and HIV Study Group (EGE).** *J Trop Pediatr* 1999; **45**:152–157.
19. Homsy J, Moore D, Barasa A, Likicho C, Behumbiize P, Namugga J, et al. **Mother-to-child HIV transmission and infant mortality among women receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in rural Uganda.** *XVI International AIDS Conference;* 13–18 August 2006; Toronto, Canada [abstract TUPE0354].

3.4.3. Discussion et perspectives

Dans le contexte d'accès à grande échelle au traitement antirétroviral et avec la forte proportion de femmes en âge de procréer parmi les PVVIH en Afrique sub-saharienne (1), de plus en plus de femmes recevront un traitement antirétroviral durant leur grossesse ou deviendront enceintes tout en étant déjà sous MARV. Ainsi, l'issue des grossesses des femmes sous MARV mérite d'être documentée dans le contexte Africain où les régimes initiaux, et les caractéristiques des patients sont différents de ceux des pays développés.

La plupart des données sur l'issue des grossesses proviennent en effet généralement des pays développés. Ces données proviennent des analyses de cohortes ou des registres de grossesses car les femmes enceintes ne sont pas toujours incluses dans les essais de phase III de nouvelles molécules. Dans ces pays développés où des régimes à base d'IP sont généralement utilisés chez les femmes enceintes, la fréquence selon les différentes études réalisées de la prématurité sous MARV variait entre 5,8% et 27,1% (95-97, 99, 140, 141) et celle des petits poids de naissance entre 7,4% et 18,5% (94, 95, 141, 142). Ces différentes études ont inconstamment montré une relation entre l'utilisation de la MARV et la survenue de la prématurité ou d'un petit poids de naissance. Concernant la prématurité, certaines études ont montré un risque plus élevé de prématurité avec la MARV en comparaison d'une monothérapie ou d'une bithérapie ou encore d'une absence de traitement (95-97, 99, 140) alors que d'autres études n'ont pas retrouvé cette association (141, 143). Il en est de même pour les petits poids de naissance. Certaines études ont mis en évidence une association entre la MARV et le petits poids de naissance (99, 141) alors que d'autres études n'ont pas retrouvé cette association (95, 97, 142, 143). En se focalisant uniquement sur les études ayant retrouvé une association entre la MARV et la prématurité ou le petit poids de naissance, on peut noter que :

- le risque de prématurité était plus élevé chez les femmes initiant la MARV avant la grossesse par rapport à celles qui l'initiait pendant la grossesse (97, 140);
- les régimes à base d'IP entraînent plus d'issues défavorables en comparaison des régimes sans IP (94, 95, 141).

L'hétérogénéité des populations étudiées, des méthodes et des traitements font que ces études sont très difficiles à comparer et ne permettent donc pas une bonne compréhension de l'association entre la MARV et la prématurité ou les petits poids de naissance. La première limite de ces études qui rend difficile l'interprétation de ces résultats est que les femmes ayant reçu une MARV pendant la grossesse sont généralement comparées à un groupe historique de femmes ayant ou n'ayant pas reçu des régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME. En effet, l'utilisation de traitements antirétroviraux pendant la grossesse s'est très largement diffusée dans les pays industrialisés à partir de 1994 et les femmes qui échappent à toute prophylaxie antirétrovirale, au-delà de cette période, sont

rare et présentent des caractéristiques particulières (refus, dépistage très tardif, accouchement imprévu, grossesse non prise en charge). De plus, les évolutions en termes de profils sociodémographiques et de prise en charge des femmes séropositives ont fortement évolué depuis le début de l'épidémie dans les pays industrialisés, avec une augmentation importante des femmes d'origine africaine, une augmentation de l'âge maternel et de la parité et une diminution de la proportion de femmes toxicomanes. La seconde limite tient au fait que les femmes ont reçu la MARV ou des régimes courts d'antirétroviraux indépendamment de leur statut immunitaire et il est difficile de savoir si l'issue de grossesses observée est due à la MARV ou à l'infection VIH elle-même.

Concernant les données issues du registre international de grossesse APR « Antirétroviral Pregnancy Registry », 12451 femmes enceintes exposées à un traitement antirétroviral ont été enregistrées au 31 janvier 2009. Parmi elles, 426 n'avaient pas encore accouché et 1082 étaient perdues de vue. Ainsi, sur les 10942 femmes dont l'issue des grossesses était connue, on notait : 10405 naissances vivantes, 249 avortements spontanés, 144 mort-nés et 351 avortements provoqués. Des 10405 naissances vivantes, 4530 ont été exposées à un traitement antirétroviral au cours du premier trimestre et 5874 au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. Les prévalences d'anomalies congénitales étaient de 2,7% (IC à 95% 2,2%-3,2%) après une exposition au premier trimestre et de 2,4% (IC à 95% 2,0%-2,8%) après une exposition au deuxième ou troisième trimestre, et cette différence n'était pas statistiquement différente ($p = 0,38$). Pour certains antirétroviraux (ABC, atazanavir, FTC, indinavir, LPV, NFV, NVP, EFV, RTV, d4T et TDF), un nombre suffisant d'expositions au cours du premier trimestre ont été suivies pour pouvoir détecter deux fois plus de risque d'anomalies congénitales. A ce jour, aucune augmentation du risque de malformation congénitale après une exposition au cours du premier trimestre par rapport à une exposition au deuxième ou troisième trimestre n'a été détectée (144).

En Afrique sub-saharienne où des régimes à base d'INNRT sont fréquemment utilisés, il existe très peu de données sur l'issue des grossesses.

Dans l'étude KISUMU, l'estimation de la fréquence de prématurité et de petit poids de naissance a été faite chez les femmes enceintes ayant des $CD4 > 250$ cellules/mm³ et recevant la combinaison ZDV/3TC/NVP (ou NFV). Au total, 383 femmes ont donné naissance à 391 enfants parmi lesquels 384 (98%) étaient en vie et sept (2%) étaient mort-nés. La durée médiane d'exposition était de cinq semaines pour la NVP et six semaines pour le NFV ($p = 0,008$). Parmi les naissances vivantes, 65 (17%) étaient des prématurés et 53 (13,3%) avaient des petits poids de naissance. Après ajustement sur la charge virale maternelle et la durée de traitement avant la naissance, la fréquence de la prématurité n'était pas statistiquement différente en fonction des régimes : 19% pour la NVP vs 14% pour le NFV ($p = 0,08$). De même, la fréquence de petits poids de naissance n'était pas statistiquement différente en fonction des régimes : 14% pour la NVP et 12% pour le NFV ($p = 0,70$) (145).

Dans l'essai MMA BANA évaluant l'efficacité et la tolérance de deux régimes, l'un avec un IP boosté et l'autre avec trois INRTs, chez les femmes ayant des CD4 >200 cellules/mm³, on notait plus de prématurité avec le régime ZDV/3TC/LPV/r qu'avec le régime ZDV/3TC/ABC (23% vs 15%, p=0,04). Par contre, il n'y avait pas de différence significative de fréquence de petit poids de naissance (17% avec ZDV/3TC/LPV/r vs 13% avec ZDV/3TC/ABC, p = 0,26), de mort-nés (2% avec ZDV/3TC/LPV/r vs 3% avec ZDV/3TC/ABC, p = 0,44) et d'anomalies congénitales (2% avec ZDV/3TC/LPV/r vs 2% avec ZDV/3TC/ABC, p = 0,95). Dans la cohorte observationnelle de femmes ayant des CD4 < 200 cellules/mm³ et mises sous la combinaison ZDV/3TC/NVP, les fréquences de prématurité, de petits poids de naissance, de mort-nés et d'anomalies congénitales étaient respectivement de 10%, de 15%, de 7% et de 3% (65). Ces résultats viennent donc conforter les études des pays industrialisés qui retrouvent une association entre un IP et la prématurité.

Dans l'essai KESHO BORA, toutes les femmes qui ont été randomisées étaient non éligibles au traitement antirétroviral. Les unes ont reçu la MARV et les autres un régime court d'antirétroviraux pour la PTME. La fréquence de petits poids de naissance n'était pas statistiquement différente entre le groupe MARV (ZDV/3TC/LPV/r) et le groupe ayant reçu le régime court d'antirétroviraux pour la PTME (11,2% vs 7,7%, respectivement ; p = 0,11). De même, la fréquence de prématurité n'était pas statistiquement différente (13,4% vs 10,9%, respectivement ; p = 0,28) (64).

Le tableau 5 résume les résultats sur les issues défavorables des grossesses des différentes études en fonction des combinaisons antirétrovirales reçu par les femmes enceintes.

Tableau 5. Issue défavorable des grossesses chez des femmes infectées en fonction des différents traitements antirétroviraux reçus.

Etudes	Pays	Traitement	CD4 Médiane (cellules/mm ³)	Petit poids <2500 g (%)	Mort né (%)	Prématuré (%)
KISUMU	Kenya	ZDV/3TC/NVP	-	13,3	-	17,0
Mma BANA [†]	Botswana	ZDV/3TC/LPV/r	403	17	2	23 [§]
		ZDV/3TC/ABC	398	13	3	15 [§]
		ZDV/3TC/NVP*	147	15	7	10
KESHOBORA [§]	Afrique du Sud	ZDV/3TC/LPV/r	335	11,2	1,0	13,4
	Kenya	Régime court **	335	7,7	1,0	10,9
	Burkina Faso	ZDV/3TC/NVP *	<200	-	-	13,4
MTCT-PLUS	Côte d'Ivoire	ZDV/3TC/NVP	182	22,3	3,2	-
		Régime court **	177	12,4	2,9	-

[†] Mma BANA : randomisation si CD4 > 200 cellules/mm³ ; [§] Keshobora : randomisation si CD4 entre 200 et 500 cellules/mm³, * Cohorte ouverte (CD4<200 cellules/mm³), [§] [23% vs 15%] : p=0,04 ; ** ZDV en antépartum + ZDV+/-3TC+NVP (intrapartum) + ZDV+3TC (3 ou 7 jours postpartum)

Dans notre étude, toutes les femmes étaient éligibles au traitement antirétroviral, les unes ayant reçu la MARV et les autres un régime court d'antirétroviraux. Bien que le groupe de femmes ayant reçu des régimes courts soit un groupe historique, il s'agit d'une comparaison de deux cohortes successives de femmes enrôlées et suivies dans les mêmes centres. Nos résultats montrent que la fréquence de petit poids de naissance était significativement plus élevée chez les femmes ayant reçu la MARV en comparaison de celles qui ont reçu des régimes courts d'antirétroviraux (22,3% vs 12,4% ; $p = 0,02$). Les femmes ayant toutes reçu les mêmes molécules à savoir ZDV, 3TC et NVP, une des raisons pouvant expliquer cette différence serait d'une part la complexité de la MARV et d'autre part la durée d'exposition plus longue chez les femmes sous MARV (11,7 semaines vs 4,9 semaines). Cependant nous n'avons pas pu étudier la relation entre la durée d'exposition et la survenue de petit poids de naissance de même que la relation entre la MARV et la prématurité car les femmes ne connaissaient pas la date de leur dernière règle et n'avaient pas eu d'échographie au cours du premier trimestre de leur grossesse. Les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer l'effet de la MARV sur la survenue des petits poids de naissance ou la prématurité sont mal connus. Une hypothèse serait l'effet de la MARV sur la modulation de la réponse immune chez les femmes enceintes (146).

Globalement, ces études Africaines dont le notre montrent qu'avec l'utilisation de la MARV chez les femmes enceintes, on observe des fréquences d'issues défavorables de grossesses comparables à celles observées dans les pays développés. Cependant, la question de la prise en charge des prématurés et des petits poids de naissance dans ces régions pourrait se poser. Ces études montrent également que chez les femmes non éligibles, la MARV n'entraîne pas plus d'issue défavorable de grossesse que les régimes courts d'antirétroviraux. Des régimes à base d'IP ont été utilisés dans deux études seulement et sont comme dans les pays développés inconstamment associés à une issue défavorable de la grossesse. Reste la question spécifique de l'utilisation de l'EFV pendant la grossesse et de ses conséquences, question que nous venons récemment d'étudier à Abidjan et qui est rapportée dans la section suivante.

3.5. Issue des grossesses avec l'utilisation de l'efavirenz chez les femmes enceintes

3.5.1. Position du problème

Dans les pays à ressources limitées, un traitement à base d'un INNRT est recommandé comme traitement de 1^{ère} ligne chez les personnes éligibles au traitement antirétroviral, y compris les femmes enceintes (3, 74). L'EFV, à cause de sa moindre toxicité par rapport à la NVP et de sa possible utilisation en cas de co-infection du VIH avec la tuberculose, pourrait être l'INNRT de référence. Cependant chez les femmes enceintes ou les femmes en âge de procréer, ces avantages sont à mettre

en balance avec un risque plus élevé de malformations congénitales avec l'exposition du fœtus au cours du premier trimestre de la grossesse (3).

Avec l'EFV, une toxicité a été décrite tant chez l'animal que chez l'humain et concerne l'organogénèse du système nerveux central (SNC). En effet, dans une étude réalisée chez le singe *Cynomolgus*, il a été observé des malformations du SNC pour trois (15%) des 20 bébés singes exposés à des concentrations plasmatiques d'EFV identiques à celles utilisées en thérapeutique chez l'homme : une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale dans un cas, une microphthalmie dans l'autre et une non-fermeture de la fente palatine dans un troisième cas (147). Chez la femme enceinte, seules trois publications déjà anciennes ont rapporté une atteinte du tube neural (148-150) et ont conduit la Food Drug Administration et le laboratoire Bristol-Meyers Squibb à reclasser l'EFV de la catégorie C (cannot be ruled out) à la catégorie D (positive evidence of risk) (151). Il s'agissait la plupart du temps d'une myéломéningocèle isolée (150) ou associée soit à une ventriculomégalie (148), soit à une hydrocéphalie triventriculaire (149). La durée d'exposition à l'EFV était respectivement de quatre semaines et demie, de 24 semaines et de 16 semaines.

Depuis, quelques publications se sont intéressées aux grossesses sous EFV (152-156, 157, 158). L'ensemble de ces études ont porté sur 346 grossesses exposées à l'EFV (281 au cours du premier trimestre). Aucune malformation du SNC n'a été rapportée, mais neuf bébés avaient présenté des anomalies. Il s'agissait d'un angiome au bras droit, d'une hypotrophie liée à des infarctus placentaires d'étiologie non déterminée, d'une anomalie de la segmentation pulmonaire, d'un membre droit raccourci, d'une dislocation de la hanche (n=2), d'une ectopie testiculaire (n=2) et d'une sténose du pylore. Aux USA, les données prospectives provenant du registre des grossesses « APR » ont montré que sur les 477 grossesses exposées à l'EFV au cours du 1^{er} trimestre, 14 (2,9%) anomalies avaient été observées dont deux majeures (une anomalie du tube neural et une fente labio-palatine). Cette fréquence d'anomalies sous EFV est comparable à celle observée dans la population générale (2,7%) (144).

En Afrique sub-saharienne, d'après les estimations de l'ONUSIDA, le pourcentage de femmes parmi les PVVIH est de 59% (1) et il est systématiquement plus élevé dans les programmes de prise en charge que dans la population générale des PVVIH, atteignant 60 à 70% (159-164). Ces femmes infectées sont majoritairement en âge de procréer, avec un accès réduit aux moyens de contraception et aux services de planning familial, et l'amélioration de leur état général sous traitement antirétroviral augmente naturellement le désir de grossesse (165). Dans une étude réalisée en Côte d'Ivoire, la probabilité de survenue d'une nouvelle grossesse chez les femmes allaitantes sous MARV était de 4,4% au cours de la première année et de 16,5% au cours de la deuxième année (166). Dans une autre étude réalisée au Botswana, parmi les femmes qui ont été mises sous MARV contenant l'EFV,

l'incidence des grossesses étaient de 7,9 pour 100 femme-années (152). Ainsi, dans ce contexte d'accès aux antirétroviraux à large échelle en Afrique sub-saharienne et avec la prédominance des femmes en âge de procréer dans les programmes de prise en charge, de plus en plus de grossesses sont ou seront exposées à l'EFV. Cependant très peu de données sur l'embryo-foetotoxicité en Afrique sub-saharienne existent du fait de l'absence de registres de grossesse ou d'un manque de recueil standardisé sur les issues défavorables de grossesse.

Il existe en Afrique de l'Ouest, une collaboration dénommée IeDEA (International epidemiological Data base to Evaluate AIDS), regroupant les données de 12 centres cliniques adultes de cinq pays dont six en Côte d'Ivoire et coordonnée par notre équipe. Nous avons profité de cette opportunité pour tenter de mieux documenter l'issue des grossesses sous EFV. Notre objectif était de :

- caractériser le devenir des grossesses exposées à un régime contenant de l'EFV ;
- estimer la fréquence des anomalies congénitales ;
- décrire les paramètres anthropométriques des enfants à la naissance ;
- décrire les caractéristiques l'exposition à l'EFV au cours de la grossesse.

3.5.2. Méthodes

3.5.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective qui s'est déroulée pour l'instant à Abidjan, Côte d'Ivoire, au sein de quatre centres participant à la collaboration IeDEA West Africa.

3.5.2.2. Critères d'éligibilité

Toute femme enceinte infectée par le VIH :

- ayant eu une grossesse exposée à un régime contenant l'EFV,

3.5.2.3. Données recueillies

Un formulaire permettant de recueillir les données sur l'exposition puis l'issue des grossesses des femmes enceintes qui ont reçu de l'EFV au cours de leur grossesse a été mis au point. Les variables qui ont été recueillies sont :

- La période d'exposition à l'EFV (1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse),
- Les raisons de non-changement de l'EFV,
- Les raisons de changement éventuel de l'EFV et la date de changement ;
- L'issue des grossesses :
 - Les fausses couches ;
 - La prématurité ;

- Les mort-nés ;
- Les petits poids de naissance ;
- Les malformations congénitales ;
- Les autres données anthropométriques (périmètre crânien et taille).
- Le devenir des enfants au cours des quatre premières semaines de vie:
 - Le statut infecté ou non de l'enfant ;
 - Les anomalies identifiées à la dernière visite de l'enfant ;
 - Le statut vital de l'enfant à la date de point.

3.5.2.4. Analyses statistiques

Aucune estimation de la taille minimum de l'échantillon nécessaire n'a été faite dans cette étude exploratoire. Une estimation des proportions et leur intervalle de confiance à 95% a été faite pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de médiane et d'étendue interquartile. La comparaison des proportions a été faite par le test de Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher en fonction des effectifs théoriques. La comparaison des médianes a été faite par le test U de Mann-Whitney.

3.5.3. Résultats préliminaires

Au total, 96 grossesses exposées à l'EFV ont été identifiées au 1^{er} septembre 2009 dans les quatre centres participant à cette étude. Parmi ces grossesses, neuf femmes (9,4%) ont eu une interruption volontaire de grossesse. Parmi les 87 femmes restantes, 70 (80,5%) ont été exposées à l'EFV au cours du premier trimestre, trois (3,4%) au cours du deuxième trimestre ou du troisième trimestre, sept (8,0%) au cours du premier et deuxième trimestre et quatre (5,0%) durant toute la grossesse. Sept femmes (8,0%) ont accouché par césarienne. Pour 81 femmes (93,1%), l'EFV a été arrêté dès le diagnostic de la grossesse. Pour les autres femmes (6,9%), les raisons de non changement étaient les suivantes : diagnostic tardif de la grossesse (n=3), tuberculose (n=3).

Sur les 87 femmes, trois femmes ont eu des fausses couches (3,5%), six enfants sont mort-nés (6,9%), 13 sont nés prématurés (14,9%) et 65 sont nés vivants et à terme (74,7%). Parmi les 84 accouchements, le poids de naissance était renseigné chez 52 enfants et le poids médian était de 2950 kg [2600-3200]. La fréquence des petits poids de naissance était de 9,6% (5/52). Aucune malformation congénitale apparente n'a été notée chez les enfants à la naissance.

3.5.4. Perspectives

Ce travail fera l'objet d'une lettre de recherche.

CHAPITRE IV
Discussion générale et perspectives

4. Discussion générale et perspectives

Nous aborderons dans ce dernier chapitre, les difficultés de la mise en place opérationnelle des recommandations actuelles de l’OMS, les problèmes liées à une couverture insuffisante et les propositions pour augmenter la couverture antirétrovirale en insistant particulièrement sur le rôle que pourrait jouer l’approche universelle par la MARV pour augmenter la couverture.

4.1. Difficultés de mise en place opérationnelle des recommandations internationales

Les recommandations actuelles de l’OMS pour la PTME dans les pays à ressources limitées sont basées d’une part sur les résultats des essais cliniques et cohortes thérapeutiques et d’autre part sur les opinions des experts (3). Les recommandations de juillet 2006 ont une double approche : (i) prescrire la MARV aux femmes enceintes infectées par le VIH et éligibles au traitement ARV à partir de la 15^{ème} semaine d’aménorrhée ; (ii) prescrire des régimes courts d’antirétroviraux à visée prophylactique aux femmes non éligibles au traitement antirétroviral à partir de la 28^{ème} semaine d’aménorrhée. Les différentes études réalisées depuis leur entrée en vigueur ont permis de montrer que ces recommandations permettent une réduction substantielle du taux de TME car les femmes éligibles au traitement antirétroviral ont la plus grande probabilité de transmettre le VIH à leurs enfants et que la MARV est particulièrement efficace dans cette situation.

Malgré le potentiel indéniable de telles recommandations, l’incidence des infections pédiatriques à VIH, même si elle est en baisse depuis 2002, reste encore élevée. En effet, 370 000 enfants de moins de 15 ans se sont nouvellement infectés dans le monde en 2007, dont 90% de ces infections se sont produites en Afrique sub-saharienne, et 90% étant le résultat de la TME (1). Cette incidence élevée pose le problème de l’échec dans ces régions de la vaste stratégie en quatre volets lancée en 2002 par l’OMS pour protéger les nourrissons et les jeunes enfants, à savoir la prévention primaire du VIH chez les femmes en âge de procréer, la prévention des grossesses non désirées chez les femmes infectées par le VIH, la PTME et une meilleure intégration des soins, des traitements et du soutien offerts aux femmes qui sont infectées, ainsi qu’à leurs familles.

Parmi ces quatre volets, La PTME possède un formidable potentiel pour la protection des enfants. Pourtant, en dépit des progrès récents, il reste encore beaucoup à faire. En 2008, seulement 45% des femmes enceintes infectées par le VIH qui vivent dans les pays à ressources intermédiaires et limitées ont reçu des antirétroviraux pour la PTME, traduisant ainsi certaines difficultés :

- des difficultés dans la mise en place opérationnelle des recommandations de l’OMS,
- une couverture insuffisante des sites de PTME ;
- une série d’obstacles rencontrés dans la cascade de PTME.

4.1.1. Difficultés de l’application des recommandations OMS

Dans les pays à ressources intermédiaires et limitées, particulièrement en Afrique sub-saharienne, il existe des difficultés évidentes à l’application des recommandations OMS sur le terrain. Ces difficultés tiennent déjà de la diversité et la complexité des messages à délivrer par les professionnels de santé. Pour la PTME, il existe globalement quatre grandes situations :

- les femmes infectées éligibles au traitement antirétroviral, qui devraient recevoir la MARV ;
- les femmes infectées non éligibles au traitement antirétroviral qui reçoivent des régimes courts d’antirétroviraux à visée prophylactique ;
- les femmes infectées qui n’ont reçu aucun traitement ou prophylaxie durant la grossesse et qui sont identifiées en salle d’accouchement ;
- les enfants nés de mères infectées n’ayant reçu aucun traitement ou prophylaxie, ni pendant la grossesse, ni pendant l’accouchement.

Pour chacune des situations en dehors des femmes éligibles et qui reçoivent la MARV à partir de la 15^{ème} SA, plusieurs modalités complémentaires d’intervention existent. Par exemple, quand une femme n’est pas éligible, elle doit débiter la ZDV durant la grossesse à partir de la 28^{ème} SA et la prendre quotidiennement. Puis durant le travail, elle doit recevoir le Combivir® (ZDV/3TC) et la NVPmd. Après l’accouchement, elle doit recevoir une semaine de Combivir®. Le nouveau-né doit recevoir la NVPmd dans les 72 premières heures de vie et la ZDV pendant sept jours ou même un mois si la mère n’a pas reçu au moins quatre semaines de ZDV. Mais, il existe selon l’OMS trois autres alternatives prophylactiques chez ces femmes non éligibles. Le détail des différentes approches est présenté dans les tableaux 6, 7 et 8 ci-dessous.

Tableau 6. Différentes approches dans la prévention de la transmission mère-enfant du VIH chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral (source : directives OMS 2006).

RANG	MOMENT D' ADMINISTRATION			AVANTAGES	INCONVENIENTS
	ANTEPARTUM	TRAVAIL	POSTPARTUM		
Recommandé	ZDV (≥28 SA)	NVPmd ^a + ZDV/3TC	<u>Mère :</u> ZDV/3TC x 7 jours ^a <u>Enfant :</u> NVPmd ^a + ZDV x 7 jours ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Régime très efficace • Réduit substantiellement la transmission in utéro et intrapartum • Queue de ZDV/3TC administrée à la mère réduit le risque de survenue de mutation de résistance virale à la NVP • ZDV administrée aux enfants réduit le risque de survenue de résistance à la NVP chez les enfants qui seront infectés 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus long et plus complexe que les autres régimes
Alternative	ZDV (≥28 SA)	NVPmd	<u>Enfant :</u> NVPmd + ZDV x 7 jours ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Régime très efficace • réduit substantiellement la transmission in utero et intrapartum • ZDV administrée aux enfants réduit le risque de survenue de résistance à la NVP chez les enfants qui seront infectés 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque élevé de survenue de mutations de résistance virale à la NVP • Probable mauvaise réponse virale si un régime à base d'un INNRT est initié chez les femmes dans les six mois suivant l'exposition à la NVPmd.
Minimum	--	NVPmd + ZDV/3TC	<u>Mère :</u> ZDV/3TC x 7 jours <u>Enfant :</u> NVPmd	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace dans la réduction de la TME • queue de ZDV/3TC administrée à la mère réduit le risque de survenue de mutation de résistance virale à la NVP 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins efficace que le régime recommandé • ne réduit pas la transmission in utero • Plus complexe à délivrer que la NVPmd seule
Minimum	--	NVPmd	<u>Enfant :</u> NVPmd	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace dans la réduction de la TME • Régime le plus simple à administrer 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins efficace que le régime recommandé • Ne réduit pas la transmission in utero • Risque élevé de survenue de mutations de résistance virale à la NVP • Probable mauvaise réponse virale si un régime à base d'un INNRT est initié chez les femmes dans les six mois suivant l'exposition à la NVPmd.

^a Si une mère a reçu au moins quatre semaines de ZDV durant la grossesse, l'omission de la dose de NVP chez les mères peut être considérée. Dans ce cas, la NVP doit être donnée à l'enfant immédiatement après la naissance. La ZDV est recommandée pour une durée de quatre semaines au lieu d'une semaine, et les mères n'auront pas besoin aussi bien du 3TC durant le travail que de ZDV/3TC en postpartum.

^b Si une mère reçoit moins de quatre semaines de ZDV Durant la grossesse, la ZDV est recommandée pour une durée de quatre semaines au lieu d'une semaine.

Tableau 7. Prophylaxie antirétrovirale pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH chez les femmes enceintes n'ayant reçu aucun traitement ou prophylaxie durant la grossesse (source : directives OMS 2006).

RANG	MOMENT D'ADMINISTRATION		AVANTAGES	INCONVENIENTS
	TRAVAIL	POSTPARTUM		
Recommandé	NVPmd + ZDV/3TC	<u>Mère :</u> ZDV/3TC x 7 jours <u>Enfant :</u> NVPmd + ZDV x 4 semaines ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité de la NVPmd dans la réduction du taux de TME • Queue de ZDV/3TC administrée à la mère réduit le risque de survenue de mutation de résistance virale à la NVP • Chez les femmes allaitantes, un régime à base de NVP pourrait être avantageux dans la réduction de la transmission postpartum immédiate • En accord avec le régime recommandé pour la PTME quand la mère a reçu une prophylaxie anténatale • ZDV administrée aux enfants réduit le risque de survenue de résistance à la NVP chez les enfants qui seront infectés 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à délivrer que la NVPmd seule
Alternative	ZDV/3TC	<u>Mère :</u> ZDV/3TC x 7 jours <u>Enfant :</u> ZDV/3TC x 7 jours	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité équivalente à la NVPmd seule administrée en intrapartum/postpartum • Pas de risque de survenue de mutations de résistance virale à la NVP chez les mères ou les enfants s'ils deviennent infectés 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à délivrer que la NVPmd seule
Minimum	NVPmd + ZDV/3TC	<u>Mère :</u> ZDV/3TC x 7 jours <u>Enfant :</u> NVPmd	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité de la NVPmd dans la réduction du taux de TME • Queue de ZDV/3TC administrée à la mère réduit le risque de survenue de mutation de résistance virale à la NVP 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à délivrer que la NVPmd seule
Minimum	NVPmd	<u>Enfant :</u> NVPmd	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité de la NVPmd dans la réduction du taux de TME • Régime le plus simple à administrer 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque très élevé de résistance à NVP, avec mauvaise réponse virale si un régime à base d'un INNRT est initié chez les femmes dans les six mois suivant l'exposition à la NVPmd.

^a Données limitées sur l'efficacité des quatre semaines de ZDV chez l'enfant

Tableau 8. Prophylaxie antirétrovirale pour les enfants nés de mères infectées par le VIH n'ayant reçu aucun traitement ou prophylaxie durant la grossesse (source : directives OMS 2006).

RANG	POSTPARTUM	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Recommandé	<p><u>Enfant :</u></p> <p>NVPmd Immédiatement après la naissance + ZDV x 4 semaines^a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NVPmd + ZDV administré à l'enfant est plus efficace dans la réduction du taux de TME que la NVPmd seule • En accord avec un régime recommandé pour la PTME quand la mère a reçu une prophylaxie durant la grossesse et en postpartum • ZDV administrée à l'enfant réduit le risqué de survenue de résistance à la NVP 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à délivrer que la NVPmd seule
Alternative	<p><u>Enfant :</u></p> <p>NVPmd Immédiatement après la naissance + ZDV x 7 jours</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Données des essais cliniques ayant démontré que NVPmd + ZDV administrées pendant une semaine à l'enfant est plus efficace dans la réduction du taux de TME que la NVPmd seule • ZDV administrée à l'enfant réduit le risqué de survenue de résistance à la NVP 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à délivrer que la NVPmd seule
Minimum	<p><u>Enfant :</u></p> <p>NVPmd immédiatement après la naissance</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie avec NVPmd chez l'enfant équivalente à six semaines de ZDV • Régime le plus simple à administrer 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de survenue de résistance à la NVP chez les enfants qui seront infectés malgré la prophylaxie par la NVPmd

^a NVP administrée immédiatement après la naissance, si possible au cours des 12 premières heures après la naissance, réduit probablement plus la transmission que si elle était administrée plus tard.

Données de l'administration de la ZDV pendant quatre semaines chez les enfants sont limitées

Il n'est donc pas totalement étonnant que ce schéma thérapeutique ne soit pas appliqué en routine trois ans après la diffusion de ces recommandations car il reste complexe à mettre en œuvre sur le terrain. Une question par exemple est de savoir, si les antirétroviraux doivent être délivrés en une seule fois à la femme au tout début ou à intervalles réguliers. Une femme arrivant à la 28^{ème} SA devra recevoir au total environ 180 comprimés pour la PTME : 164 comprimés de ZDV en prepartum, un comprimé de NVP au début du travail et deux comprimés de Combivir®, 14 comprimés de Combivir® en postpartum. Lui confier tout ces comprimés en début de traitement n'est pas sans risque. A l'inverse, si l'on décide de donner les comprimés à intervalles réguliers, le risque est que les femmes ne reçoivent qu'une prophylaxie incomplète si elles sont perdues de vue avant l'accouchement. L'autre problème avec cette approche « séquentielle » concerne la non-prise du traitement intrapartum au début du travail (NVPmd en particulier) par les femmes qui ont reçu les comprimés au cours des CPN parce qu'elles l'ont perdus ou oublié de les prendre comme cela a été démontré très récemment dans l'étude PEARL (92).

Enfin, pour définir l'éligibilité à la MARV des femmes enceintes dépistées positives au test VIH il faut se baser sur :

- Le dosage des CD4 qui n'est pas disponible partout. En Côte d'Ivoire, il existe seulement 70 laboratoires capables de réaliser le dosage des CD4 sur les 316 sites PTME. Quand cette mesure est disponible, il faut parfois attendre un délai de 15 jours et voire plus pour en avoir les résultats. De plus, dans de nombreux pays de l'Afrique sub-saharienne seuls les médecins peuvent prescrire le dosage des CD4 alors que la plupart des sites PTME sont animés par des sages-femmes. Une étude des centres réalisée par le projet PEARL a montré que les CD4 étaient disponibles que dans 8% à 20% des sites PTME [communication personnel Ekouevi, congrès de la société de Pédiatrie, Toulouse 2009].
- La classification selon le stade clinique OMS qui se fera plus facilement dans certains centres où il existe des médecins formés que dans d'autres centres.

Ces différentes difficultés que nous avons tenté de caractériser et qui sont fréquemment rencontrées autour de la mise en application des recommandations de l'OMS conduisent encore trop souvent à l'utilisation de régimes les plus simples possibles à savoir la NVPmd, et ceci indépendamment du statut immunologique et clinique des femmes (3, 92).

4.1.2. Couverture insuffisante des sites de PTME

Dans les pays à ressources intermédiaires ou limitées, de nombreux efforts ont été faits en vue de la multiplication des sites de PTME. Malgré tous ces efforts, les sites de PTME ne couvraient en 2007

que 46% des formations sanitaires offrant des consultations prénatales (167). En Afrique subsaharienne, il existait une très grande diversité de la couverture des sites de PTME. Par exemple, en Afrique Australe et de l'Est, la région où la prévalence du VIH chez les femmes enceintes vivant avec le VIH est la plus élevée, seulement 38% des formations sanitaires offrant des consultations prénatales proposaient également des activités de PTME en 2007. La conséquence est que seulement 28% des femmes enceintes avaient reçu un test de dépistage pour le VIH en 2007 et 43% en 2008 (167, 168). En Afrique de l'Ouest et Centrale, cette couverture des sites de PTME n'était que de 19% avec pour conséquence seulement 8% des femmes enceintes dépistées pour le VIH en 2007 et 16% en 2008 (167, 168). Il découle que la couverture insuffisante des sites de PTME est un des obstacles majeurs expliquant l'échec relatif de la PTME avec pour conséquence immédiate une proportion très faible de femme dépistées pour le VIH dans les pays à ressources limitées et intermédiaires (21%) et en Afrique subsaharienne (28%) en 2008 (168).

Le pourcentage des femmes dépistées chaque année depuis 2004 est présenté dans la figure ci-dessous.

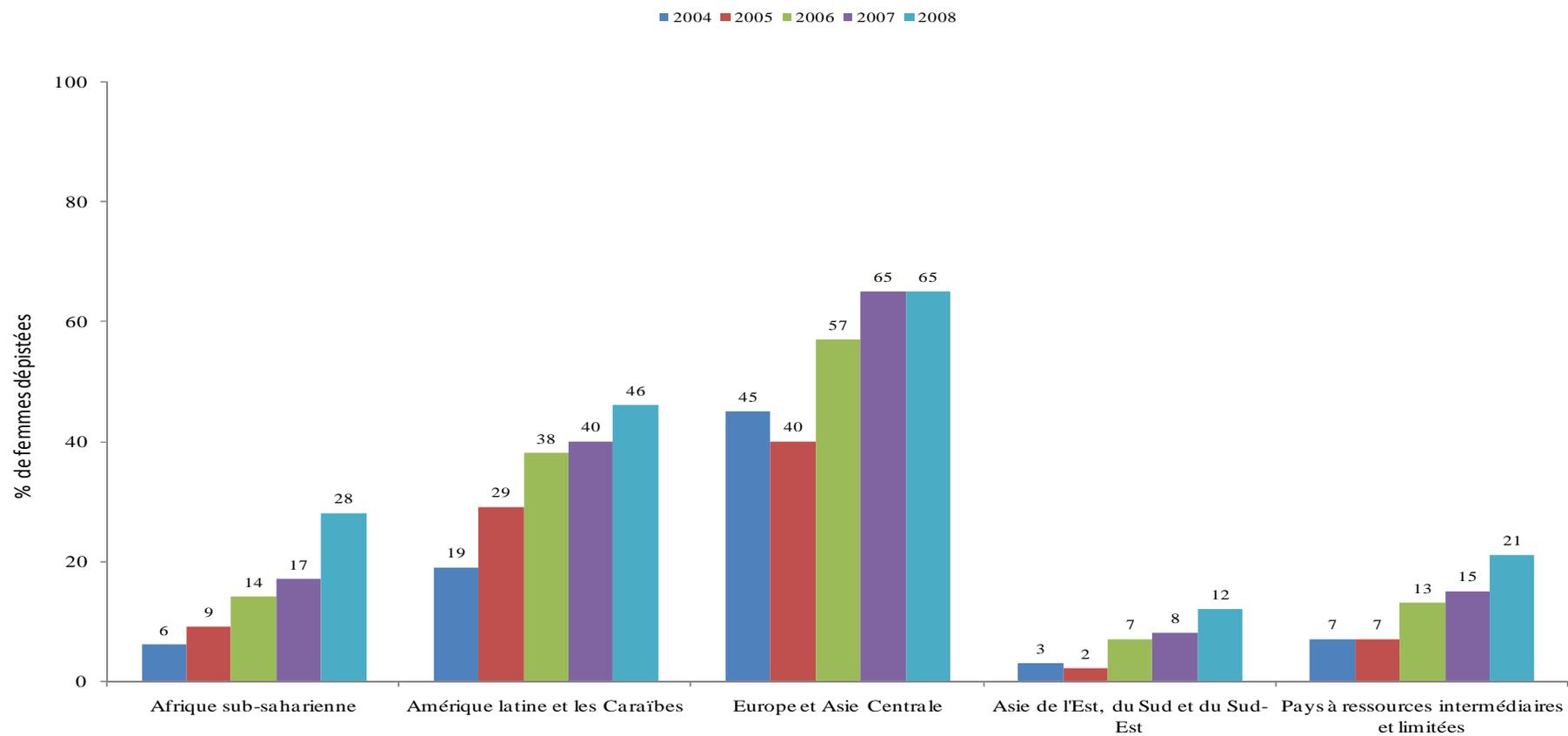


Figure 4. Pourcentage des femmes enceintes recevant un test de dépistage pour le VIH dans les pays à ressources intermédiaires et limitées, 2004-2008 (source : rapport OMS 2009 sur l'accès universel aux traitements antirétroviraux).

En Côte d'Ivoire, les efforts ont permis de multiplier par deux le nombre de sites de PTME en deux ans. A la fin de l'année 2006, on comptait 147 sites PTME sur les 716 formations sanitaires offrant des CPN. Ces sites PTME étaient repartis dans 15 régions sur les 19 régions sanitaires et dans 34 districts sur les 83 districts sanitaires. Soit au total, une couverture en districts sanitaires offrant la PTME de 41%, une couverture en régions sanitaires offrant la PTME de 79% et une couverture en formations sanitaires offrant la PTME de 21% (168). A la fin de l'année 2008, on comptait 316 sites de PTME sur les 716 formations sanitaires offrant des CPN, repartis dans 79 des 83 districts sanitaires et dans les 21 régions sanitaires. Soit une couverture en districts sanitaires offrant la PTME de 95%, une couverture en régions sanitaires offrant la PTME de 100% et une couverture en formations sanitaires offrant la PTME de 44% (168). Ainsi malgré ces efforts, le taux de couverture des formations sanitaires offrant les CPN par les sites PTME reste largement insuffisant avec comme conséquence un dépistage de seulement 23% (230 159/1 000 000) du nombre estimé de femmes enceintes en 2008 (Communication personnelle du PNPEC).

4.1.3. Obstacles rencontrés dans la cascade de PTME

Dans les formations sanitaires offrant des activités de PTME, la description de la « cascade de PTME » permet de faire une évaluation de la performance de la PTME. Cette cascade est construite à partir des indicateurs recueillis dans les formations sanitaires et permet d'avoir une estimation du taux d'acceptabilité des différentes interventions proposées aux femmes lors des consultations prénatales (169-172) Pour qu'une femme dépistée infectée par le VIH puisse accéder et tirer le meilleur bénéfice des interventions proposées, elle doit passer en effet par chacune des étapes suivantes :

- 1) se rendre dans un service de soin prénatal ;*
- 2) recevoir la proposition de dépistage de l'infection à VIH ;*
- 3) accepter la proposition du test VIH ;*
- 4) recevoir le résultat de son test VIH;*
- 5) recevoir la proposition d'initier une prophylaxie antirétrovirale;*
- 6) accepter la prophylaxie antirétrovirale proposée;*
- 7) adhérer/se conformer à la prophylaxie antirétrovirale initiée ;*
- 8) se rendre avant la 6^{ème} semaine de vie de l'enfant dans un centre pour le diagnostic pédiatrique de l'infection à VIH de son enfant.*

Le déficit d'accès dans des bonnes conditions à chacune de ces étapes constitue autant d'obstacles et représente un échec potentiel du programme de PTME. Les limites de cette cascade sont qu'il est généralement très difficile d'étudier l'adhérence à la prophylaxie antirétrovirale chez les femmes

perdues de vue entre le dépistage et l'accouchement et qui vont probablement accoucher dans d'autres centres.

Selon le rapport 2009 de l'OMS, 45% des femmes enceintes infectés par le VIH dans les pays à ressources intermédiaires et limitées ont reçu un traitement antirétroviral pour la PTME en 2008 (168). Ce pourcentage était de 58% en Afrique du Sud et de l'Est et de seulement 16% en Afrique de l'Ouest et Centrale (168). Ces pourcentages bas, surtout en Afrique sub-saharienne, pourraient refléter d'une part la faible couverture des sites de PTME et d'autre part l'existence d'obstacles à chaque étape de la cascade de PTME. En Côte d'Ivoire, l'enquête de sérosurveillance anonyme non corrélée sans consentement éclairé qui a été réalisée dans 10 formations sanitaires où sont implantés des sites de PTME a permis d'identifier trois principaux obstacles :

- Au niveau de la proposition du test de dépistage : 61% des femmes ont reçu une proposition du test de VIH. Ce problème peut être lié à :
 - un effectif insuffisant du personnel de santé dans les centres de santé, surtout des sages-femmes ;
 - un problème de motivation du personnel qui considère la PTME comme une nouvelle activité qui augmente la charge de travail et non comme une activité essentielle ;
 - la faible implication des acteurs communautaires dans les activités de dépistage ;
 - l'absence de stratégie pour l'implication des conjoints ;
 - l'existence de plusieurs fiches à remplir: il existe en effet en Côte d'Ivoire, neuf outils de collectes des informations concernant la CPN et la PTME (registre d'accueil, carnet de santé mère-enfant, registre de CPN, registre de proposition de test VIH, registre de PTME, registre de transmission de laboratoire, registre de résultats de laboratoire, fiche de sérologie, fiche de référence et de contre référence).
 - la formation limitée des personnels due à une mauvaise coordination des interventions, à l'insuffisance de formateurs et de structures de formation.

- Au niveau de la distribution des antirétroviraux : 27% des femmes ont reçu la NVP : ce problème peut être lié à :
 - une quantification inappropriée des besoins en antirétroviraux pour la PTME (absence de données fines pour une bonne prévision) responsable de rupture de stock ;
 - l'inadaptation du conditionnement des molécules entrant dans le protocole ;
 - le nombre réduit de prestataires mis à niveau ou formés à l'utilisation des combinaisons antirétrovirales.

- Au niveau de la prise de NVP : des concentrations de NVP n'ont pas été retrouvées dans le sang du cordon ombilical chez 30 à 40% des femmes qui avaient reçu la NVP évoquant le problème de non adhérence (92, 171). Ce problème peut être lié à :
 - un oubli ou l'impossibilité de prendre la NVPmd au début du travail ;
 - une difficulté dans la conservation des comprimés ;
 - une non-divulgaration de son statut à son partenaire ou au personnel de santé.

4.1.4. Interventions pour augmenter la couverture antirétrovirale

En Côte d'Ivoire, dans l'étude PEARL, seulement 27% des femmes avaient reçu la NVPmd pour la PTME. Le pourcentage moyen de femmes infectées par le VIH recevant la NVP en Côte d'Ivoire est en réalité plus bas que ce chiffre car cette étude a été réalisée uniquement dans les formations sanitaires offrant une activité de PTME. On peut imaginer au travers de cet exemple basé sur des données de terrain que la PTME demeure encore un défi opérationnel dans la plupart des pays à ressources limitées. La question qui se pose donc est de savoir comment améliorer la couverture antirétrovirale en Afrique sub-saharienne ou d'identifier d'autres actions contribuant à la réduction du risque d'acquisition de l'infection pédiatrique en générale.

4.1.4.1. Prévention primaire des infections chez les femmes en âge de procréer

La prévention primaire de l'infection à VIH chez les femmes en âge de procréer est l'un des meilleurs moyens pour prévenir l'infection pédiatrique par le VIH (173). Globalement, seulement 19% des femmes de 15-24 ans ont une bonne connaissance du VIH, très loin de l'objectif de l'assemblée générale des Nations Unies sur le VIH qui est de 95% d'ici 2010 (174).

Les maternités, les services de pédiatrie et de protection maternelle et infantile, doivent donc représenter autant d'opportunités pour des interventions spécifiques comme l'information, l'éducation, les conseils sur le VIH et les maladies sexuellement transmissibles et le port de préservatifs. Une attention particulière doit être portée sur les femmes enceintes dépistées non infectées par le VIH au cours des CPN car elles auraient, selon une étude réalisée en Ouganda, deux fois plus de risque d'acquérir l'infection par le VIH que les femmes non enceintes (175).

4.1.4.2. Prévention des grossesses inattendues chez les femmes infectées par le VIH

La prévention des grossesses inattendues chez les femmes infectées par le VIH pourrait également contribuer à la réduction du risque d'acquisition de l'infection pédiatrique en générale. Cependant, très peu de données sur l'accès de ces femmes infectées par le VIH à des services de santé de la reproduction sont disponibles. Les seules données disponibles concernent toutes les femmes en générale. Globalement, 38% des grossesses sont inattendues chaque année dans le monde (176). En Afrique sub-saharienne, des études ont montré que la proportion de grossesses inattendues parmi les femmes infectées par le VIH pourrait être plus élevée que celle de la population générale. En Côte d'Ivoire, en Ouganda et en Afrique du sud, des études ont rapporté des fréquences de grossesses inattendues allant de 51% à 90% chez des femmes vivant avec le VIH (165, 177, 178). Ces données réaffirment donc l'importance de l'intégration des services de santé de la reproduction, de planning familial, de PTME et de prise en charge thérapeutique.

4.1.4.3. Implantation de sites de PTME fonctionnels et de qualité dans toutes les formations sanitaires offrant des CPN

L'étape la plus importante dans la PTME est de pouvoir correctement identifier et informer toutes les femmes enceintes infectées par le VIH et cela ne peut se faire que s'il existe un site PTME qui soit fonctionnel et de bonne qualité dans toutes les formations sanitaires offrant des CPN : En Côte d'Ivoire, la couverture en formations sanitaires offrant la PTME était seulement de 36% en 2008. Ainsi des efforts importants doivent être menés pour couvrir au moins 80% des formations sanitaires offrant des CPN. L'ouverture de nouveaux sites de PTME doit tenir compte des obstacles précédemment identifiés dans la cascade PTME :

- le recrutement d'un personnel qualifié, motivé en nombre suffisant, pour réduire la charge de travail et les délais d'attente dans les formations sanitaires ;
- la formation du personnel de santé aux activités de PTME ;
- la disposition d'un test rapide avec le rendu des résultats le jour même du test réalisé;
- la possibilité de réaliser plusieurs fois le dépistage chez les femmes à risque en cours de grossesse et de réaliser le dépistage en salle d'accouchement chez les femmes dont le statut sérologique est inconnu ;
- la disposition d'un laboratoire permettant de réaliser tout le bilan d'éligibilité (taux de CD4 et d'hémoglobine, transaminases, créatinine) dans des délais acceptables ;

- la mise à disposition des traitements antirétroviraux pour la prise en charge des femmes enceintes en mettant en place un système efficace évitant la rupture des antirétroviraux et des intrants ;
- la réduction ou la simplification des outils de recueil de données ;

4.1.4.4. Adoption de l'approche « opt-out »

L'approche « opt-out » fait partie des récentes recommandations OMS sur la politique de dépistage du VIH (179). Avec cette approche, le test VIH est recommandé : 1) pour tous les patients dont la symptomatologie pourrait faire évoquer une infection à VIH ; 2) comme faisant partie du bilan standard pour tous les patients fréquentant les établissements de santé dans les pays où l'épidémie du VIH est généralisée ; 3) et plus sélectivement seulement dans les pays où la prévalence du VIH est faible et/ou l'épidémie est concentrée.

Ainsi pour la femme enceinte, avec cette approche, il n'y a pas de conseil pré-test individuel. Un « paquet » de tests (glycémie, syphilis, rubéole, toxoplasmose et VIH,...) est systématiquement proposé à la femme. En cas de refus du test de VIH, elle doit le spécifier clairement. Pour mémoire, dans l'approche « opt-in », le test VIH est uniquement réalisé après l'obtention d'un consentement verbal ou écrit et après un conseil pré-test individuel spécifique (179).

Dans certains pays d'Afrique sub-saharienne comme la Côte d'Ivoire et le Malawi, l'approche « opt-out » fait partie des recommandations nationales mais n'est pas complètement appliquée en routine. En effet, en Côte d'Ivoire bien que l'approche « opt-out » fasse partie des recommandations depuis 2006, dans la majorité des sites PTME, un conseil pré-test individuel suivant le conseil de groupe est encore offert et le test VIH est le seul test gratuit dans l'ensemble du bilan prénatal. Cette approche « opt-out » ne peut donc devenir effective que si les autres tests prénataux sont également pris en charge.

Dans d'autres pays comme le Rwanda, la Zambie, le Zimbabwe et le Botswana, l'utilisation de cette approche « opt-out » est déjà effective. En Zambie, une étude a montré que l'approche « opt-out » permettait d'augmenter de plus de 20% la proportion de tests de dépistage du VIH dans l'ensemble des utilisateurs du système de santé ainsi que le dépistage d'une très grande majorité des femmes enceintes en comparaison de l'approche « opt-in ». Au Botswana, l'approche « opt-out » fait partie des recommandations nationales depuis 2004. Cette approche, associée à l'implantation des sites PTME dans toutes les formations sanitaires offrant des CPN, à l'utilisation d'un test rapide avec le rendu des résultats le même jour et à la forte implication des conseillères, ont permis d'augmenter la proportion des femmes enceintes dépistées de 27% en 2002 à 80% en 2007 (167).

4.1.4.5. Forte implication des partenaires et des acteurs communautaires

L'implication des partenaires masculins dans la PTME pourrait aider à l'amélioration de l'acceptabilité des femmes enceintes au dépistage du VIH et à réduire la stigmatisation de celles acceptant de se faire dépister. Une étude réalisée en Côte d'Ivoire par notre groupe a montré que les femmes qui refusaient le test de dépistage voulaient d'abord en parler à leur mari et avoir leur autorisation. Ainsi, les femmes dont le partenaire avait déjà fait un test de dépistage avaient quatre fois plus de chance d'être dépistées pour le VIH que les autres (Risque relatif de 4,05 ; IC à 95% :1,55-10,58] (180). Au Rwanda, près de deux tiers des partenaires des femmes dépistées pour le VIH durant les CPN avaient accepté le test en 2007 (167). En Côte d'Ivoire, dans le cadre du programme MTCT-Plus qui fut en son temps un programme pilote de prise en charge familiale, sur les 605 premières femmes enrôlées dans ce programme, 568 partenaires ont été déclarés parmi lesquels 300 (52%) ont été informés du statut de leur femme, 169 (30%) sont venus faire le test de dépistage du VIH et 88 (53%) ont été dépistés comme infectés également (181). De même une meilleure implication des associations PVVIH permettrait sans doute de réduire la stigmatisation, mais on ne dispose pas actuellement de données de terrain permettant d'apprécier l'impact de l'implication des associations et des partenaires dans l'augmentation de la couverture de la PTME.

4.1.4.6. Simplification des recommandations de l'OMS pour la PTME

Les recommandations actuelles de l'OMS sont difficilement applicables dans beaucoup de situations multiples pour les raisons évoquées ci-dessus. Pour résumer, ces difficultés sont dues essentiellement à la complexité des messages devant être pris en compte par les professionnels de santé et à la difficulté pour déterminer rapidement et de manière aisée l'éligibilité des femmes enceintes infectées par le VIH du fait d'une part du manque de laboratoires capables de faire le dosage des CD4 et d'autre part du manque d'expérience du personnel exerçant sur les sites de PTME pour la stadification clinique de l'OMS. Ces difficultés conduisent la plupart du temps au choix organisationnel et individuel de l'utilisation de régimes les plus simples possibles chez toutes les femmes enceintes infectées par le VIH, y compris chez celles qui sont éligibles pour un traitement antirétroviral. Enfin, les recommandations actuelles ne permettent pas de réduire le risque de TME postpartum chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral qui pratiquent l'allaitement maternel.

Ainsi, dans un souci de simplicité, de faisabilité et dans le but d'une plus grande efficacité dans la réduction du taux de TME péri et postpartum sans risques excessifs, de nouvelles approches devront être envisagées. L'OMS devrait réviser en octobre 2009 ses recommandations sur la base des preuves scientifiques les plus récentes. L'utilisation universelle de la MARV chez toutes les femmes enceintes

infectées par le VIH pourrait être une solution. Nous détaillons ci-dessous les principes de cette approche

4.2. Perspectives

4.2.1. Approche universelle des multithérapies chez toutes les femmes enceintes infectées par le VIH : Essai ANRS 12200

Les résultats très récents des différents essais réalisés en Afrique sub-saharienne sur l'utilisation de la MARV, aussi bien chez les femmes enceintes infectées par le VIH, pendant la grossesse et durant toute la période de l'allaitement sont très encourageants [BAN, MMA BANA, AMATA KESHO-BORA]. Plusieurs combinaisons antirétrovirales à base de trois INRTs, d'un INNRT, ou d'un d'IP ont déjà été évaluées et ont toutes montré un bénéfice important dans la réduction du taux de TME avec un risque modéré de toxicité chez les mères et les enfants. Seule une étude a comparé directement pour l'instant deux combinaisons antirétrovirales. Il s'agit de l'essai MMA BANA où les femmes ayant des $CD4 > 200$ cellules/mm³ ont été randomisées pour recevoir, soit la combinaison ZDV/3TC/ABC, soit la combinaison ZDV/3TC/kaletra. Cet essai a montré que la combinaison ZDV/3TC/ABC commercialisée sous forme de co-formulation (Trizivir®) était aussi efficace en termes de réduction de la TME et de succès virologique chez les femmes que la combinaison ZDV/3TC/LPV/r (65). Cependant, il s'agissait d'une population particulière de femmes qui avaient des CD4 élevés (400 cellules/mm³ en médiane). De plus, le Trizivir® n'est généralement pas recommandé en première intention chez les patients éligibles au traitement antirétroviral ($CD4 < 200$ cellules/mm³) car il est moins efficace qu'une trithérapie avec un INNRT (89) et chez les patients ayant une charge virale plasmatique initiale supérieure à 100 000 copies/ml (182). Sans omettre le risque de toxicité mitochondriale bien qu'il soit probablement faible et acceptable en comparaison du risque d'acquisition de l'infection pédiatrique.

Il est peu probable qu'un consensus international se dégage fin 2009 sur l'utilisation en première intention de l'une ou l'autre de ces multithérapies antirétrovirales en l'absence d'indication maternelle. Il est donc indispensable de continuer à rechercher une combinaison antirétrovirale qui puisse être utilisée quelque soit le niveau de CD4. En Afrique très peu de choix sont en fait envisageables dans le court ou moyen terme : (i) le Trizivir® déjà évalué dans l'essai MMA BANA mais dont l'efficacité chez les patients ayant des CD4 inférieurs à 200 cellules/mm³ de est limitée ; (ii) une combinaison à base de NVP qui doit être évitée chez les femmes ayant de CD4 supérieurs à 250 cellules/mm³ à cause d'un risque élevé d'hépatotoxicité ; (iii) une combinaison à base de LPV/r qui est réservée pour jusqu'à présent pour le traitement de 2^{ème} ligne en cas d'échec.

Dans un but de simplification et de faisabilité, la combinaison TDF/FTC et EFV nous semble être une bonne combinaison antirétrovirale pouvant être administrée à toutes ou presque les femmes enceintes infectées par le VIH pour les raisons suivantes :

- Elle est simple à administrer (un comprimé par jour) et existe en combinaison fixe (Atripla®) avec un coût désormais modérée;
- L'EFV peut être utilisé après le premier trimestre de grossesse [WHO 2006] et les études actuellement disponibles ne mettent pas en évidence une fréquence élevée d'issue défavorables de grossesse, même après une exposition au premier trimestre, par rapport à la population générale [APR, Townsend AIDS 2009]
- L'EFV est recommandée en cas de co-infection VIH/Tuberculose.

Notre équipe met ainsi actuellement en place en Côte d'Ivoire et en Zambie, un essai clinique randomisé de non-infériorité chez des femmes enceintes infectées par le VIH qui allaiteront leurs enfants. L'objectif de cet essai est d'évaluer l'efficacité et la tolérance maternelle et infantile de deux combinaisons antirétrovirales (TDF/FTC/EFV versus ZDV/3TC/LPV/r) initiées à partir de la 20^{ème} SA jusqu'à l'arrêt de l'allaitement uniquement pour les femmes qui auront des CD4 >500 cellules/mm³ sans être au stade clinique 4 de l'OMS. Pour toutes les autres femmes initiant la MARV pendant la grossesse, le traitement serait proposé de manière indéfinie. Les critères d'inclusion qui ont été proposés sont les suivants : (i) femme enceinte âgée de 18 ans au moins et infectée par le VIH-1 seulement, (ii) se présentant à partir de la 20^{ème} SA et au plus tard deux semaines avant le terme prévu de l'accouchement , (iii) ne prenant pas actuellement un traitement antirétroviral ; (iv) n'ayant pas été exposée à la NVP dans les six mois précédant l'enrôlement, (v) choisissant d'allaiter son enfant , (vi) donnant son consentement pour participer à l'étude, (vii) et n'ayant pas de contre indication aux traitements proposés. Le principal critère de jugement sera la survenue dans les 12 premiers mois suivant l'accouchement d'une issue défavorable des grossesses (fausses couches, mort-nés, prématurité, petit poids de naissance), d'une infection pédiatrique ou d'un décès. L'essai ANRS 12200 dont l'acronyme anglais est UMA pour « Universal Maternal Antiretroviral Therapy » devrait débuter début 2010 et a été récemment enregistré (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00936195>). J'ai participé à la conception de son protocole et coordonnera l'équipe projet sur le site d'Abidjan où devrait se dérouler un-tiers du total des inclusions, soit 350 femmes enceintes randomisées dans les deux groupes. A signaler que la sérologie de l'hépatite B avant la randomisation permettra d'allouer directement les femmes enceintes co-infectées par le VIH et le virus de l'hépatite B au groupe TDF/FTC/EFV.

4.2.2. Surveillance à long terme des effets des multithérapies : mise en place d'un registre des grossesses chez les femmes vivant avec le VIH

Les résultats de la littérature sont discordants et difficiles à interpréter quant au lien entre une exposition à la MARV pendant la grossesse et l'augmentation du taux de prématurité ou du petit poids de naissance. L'interprétation des résultats sera d'autant meilleure que le recueil des informations se fera de façon prospective et standardisée. Il serait judicieux de mettre en place des registres des grossesses exposées à la MARV à l'échelle pays ou à l'échelle sous-régional comme c'est le cas aujourd'hui aux Etats-Unis (144). Ces registres permettraient de constituer un dispositif d'alerte sur des potentiels risques des antirétroviraux et aideraient à étudier les bénéfices et les risques des antirétroviraux chez les femmes enceintes. En Côte d'Ivoire, au sein des sites participant à la collaboration IeDEA West Africa, nous mettons actuellement en place un registre de grossesse avec un recueil prospectif des effets indésirables graves et des issues de grossesses sous MARV. Ce registre s'étendra progressivement à l'ensemble des centres cliniques des autres pays de l'Afrique de l'Ouest participant à cette collaboration.

Conclusions

A l'ère de la PTME et de l'utilisation de plus en plus large des multithérapies antirétrovirales dans les pays à ressources limitées, il était important de savoir si les femmes préalablement exposées à des régimes courts d'antirétroviraux pouvaient recevoir pour leur propre santé un régime de 1^{ère} ligne recommandé dans ces pays, à savoir l'association de deux INRTs et d'un INNRT, et quels étaient les bénéfices et risques de l'utilisation de la MARV chez les femmes enceintes.

Concernant la réponse au traitement des femmes préalablement exposées à des régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME, notre étude ainsi que toutes les autres études, ont montré que les femmes préalablement exposées à la NVPmd ne devraient pas recevoir ultérieurement une MARV contenant un INNRT si le délai entre l'exposition et l'initiation de cette MARV était inférieur à six mois. Cependant, elles peuvent la recevoir sans conséquence évidente si ce délai était supérieur à six mois. De plus, ces études soulignent l'importance de disposer de données virologiques pour étudier la réponse au traitement. Quant au 3TC, son utilisation en parturim en régime court même associé à la ZDV doit être évitée. A l'inverse, son utilisation avec la ZDV dans la réduction de l'acquisition de la résistance à la NVP en « queue » de prophylaxie pour sept jours postpartum devrait être systématique à moins de le remplacer par la combinaison TDF/FTC.

L'utilisation de la MARV chez les femmes éligibles au traitement antirétroviral comme le recommande actuellement l'OMS permet de réduire le taux de TME à des niveaux presque aussi bas que dans les pays développés. Des taux cumulés de TME à 12 mois de l'ordre de 3% ont été observés malgré l'initiation tardive de la MARV, à des niveaux de CD4 beaucoup plus bas que dans les pays développés, la non-pratique systématique d'une césarienne programmée et la grande proportion de femmes allaitant leurs enfants. En Afrique sub-saharienne, avec la MARV, des fréquences de petits poids de naissance et de prématurité non négligeables comparables à celles observées dans les pays développés ont été observées et une association inconstante entre la MARV et l'issue défavorable de grossesse a été également observée dans cette région. Notre travail a contribué à l'acquisition de ces connaissances. Par contre, la fréquence d'hépatotoxicité que nous avons observée était plus basse en Afrique sub-saharienne et les femmes ayant des CD4 supérieurs à 250 cellules/mm³ n'avaient pas un risque plus élevé d'hépatotoxicité et/ou de rash cutané que celles qui avaient des CD4 bas. Ces différences ou absences de différences observées sont probablement dues en partie à une répartition différente de la fréquence des facteurs de risque tels que les hépatites B et C et la consommation d'alcool et de drogue. De plus, la taille d'échantillon de ces études y compris la notre était très limitée, aucune conclusion ne peut être définitivement tirée et les recommandations de l'OMS devront s'adapter à cet état de fait.

Chez les femmes non éligibles au traitement antirétroviral et qui reçoivent un régime court d'antirétroviraux, les taux de TME à 12 mois varient entre 8% à 10% en cas d'allaitement de six mois suivi d'un sevrage. Ces taux élevés observés sont essentiellement dus à la transmission postnatale qui ne peut pas être prévenue par les régimes courts d'antirétroviraux pour la PTME. Les différents essais réalisés sur la prévention de la transmission postnatale, par l'utilisation de la MARV ou d'une prophylaxie d'exposition chez les enfants pendant la période d'allaitement, ont montré d'une part une bonne efficacité de ces deux approches avec une réduction du taux de TME postnatale de 20 à 60%, et d'autre part une bonne tolérance chez les mères et les enfants. Un seul essai a comparé jusqu'à présent ces deux approches et n'a pas trouvé de différence significative en termes d'efficacité et de tolérance. Cependant, cet essai ayant été conçu initialement pour comparer chacune de ces deux approches à un bras de référence recevant un traitement standard, la puissance statistique n'était donc pas suffisante pour mettre en évidence une différence. Ainsi, la comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance chez les mères et les enfants ainsi que le coût-efficacité de ces deux approches restent à évaluer. De même, les données disponibles suggérant après le sevrage précoce un excès de morbi-mortalité chez les enfants non infectés, la durée optimale de la MARV ou de la prophylaxie reste à déterminer.

Les recommandations de l'OMS, pour avoir des taux cumulés de TME très bas aussi bien chez les femmes éligibles que chez celles non éligibles au traitement antirétroviral, devront certainement évoluer vers ces deux approches, si possible dès la fin de l'année 2009 car le niveau de preuve disponible est désormais élevé. Compte tenu des difficultés actuelles pour la réalisation du bilan d'éligibilité au traitement antirétroviral des femmes, le choix pourrait éventuellement se porter sur l'utilisation de la MARV chez toutes les femmes enceintes infectées par le VIH comme c'est déjà le cas dans les pays développés. Le principal défi à court terme avec cette option sera de mettre à disposition de tous les sites PTME la MARV et de disposer d'un personnel qualifié capable de suivre ces femmes enceintes infectées par le VIH sous MARV. De même, la question non résolue, à plus long terme est le rapport bénéfice-risque pour les femmes ayant des CD4 élevés (supérieurs à 350 cellules/mm³) qui se verraient prescrire une MARV pour la seule indication de la PTME, l'arrêteraient en fin d'allaitement et devraient la reprendre plus tard pour leur propre santé. A l'inverse, la survenue de mutations de résistance virale à la NVP et au 3TC chez presque tous les enfants infectés par le VIH au cours de l'allaitement avec une prophylaxie de post-exposition avec l'une ou l'autre de ces molécules est le principal risque de cette approche alternative. Quant à la question des issues défavorables avec la MARV, elle devra être résolue car elle pourrait avoir bien plus de conséquences dans les pays à ressources limitées que dans les pays développés. Au total, seuls les résultats des essais qui démarrent actuellement, à savoir les essais UMA - ANRS 12200, PROMISE-PEP - ANRS 12174 et PROMISE-NIH, pourront aider dans la prise de décision vers 2012.

Quel que soit l'issue des nouvelles recommandations de l'OMS fin 2009, aujourd'hui, les plus grands défis de la PTME en Afrique sub-saharienne sont de pouvoir faire une prévention primaire chez toutes les femmes, de pouvoir éviter les grossesses inattendues chez les femmes déjà infectées par le VIH, de pouvoir identifier par le dépistage systématique, y compris en salle d'accouchement, de toutes les femmes enceintes infectées par le VIH et les prendre correctement en charge. Le vrai défi qui découle de mon travail et des travaux auxquels j'ai participé, c'est que les femmes enceintes dépistées infectées par le VIH à ce jour et même dans le futur aient toutes accès aux meilleures solutions de PTME à base d'antirétroviraux telles que recommandées en fonction des preuves scientifiques, de leur faisabilité et de leur coût.

Références

1. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. Geneva; 2008. Available at: http://www.unaids.org/fr/knowledgecentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp. Accessed 22 October 2009.
2. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; 283(9):1175-82.
3. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: towards universal access: Recommendations for a public health approach. 2006. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>. Accessed 22 October 2009.
4. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(5):506-10.
5. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):484-94.
6. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40(3):458-65.
7. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. Geneva; 2006. Available at: http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_Fr.pdf. Accessed 22 October 2009.
8. Dabis F, Bequet L, Ekouevi D, Viho I, Sakarovitch C, Becquet R, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS* 2005; 19(3):309-18.
9. Dabis F, Msellati P, Meda N, Wellfens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant. *Lancet* 1999; 353(9155):786-92.
10. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9181):795-802.
11. Petra study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9313):1178-86.
12. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999; 353(9155):773-80.

13. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9155):781-5.
14. Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004; 189(12):2154-66.
15. Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK, Chaix ML, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2007; 36(5):1009-21.
16. Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, et al. Impact of nevirapine (NVP) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose NVP to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(3):896-901.
17. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe Gold B, Viho I, Bequet L, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Journal of Infectious Diseases* 2006; 193(4):482-7.
18. Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev* 2002; 4(2):59-63.
19. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; 15(15):1951-7.
20. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, Amici R, Germinario E, Okong P, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS* 2003; 17(10):1570-2.
21. WHO. Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants. Guidelines on Care, Treatment and Support for Women Living with HIV/AIDS and their Children in Resource-Constrained Settings. 2004. Available at: <http://www.who.int/entity/hiv/pub/mtct/en/arvdrugswomenguidelinesfinal.pdf>. Accessed 22 October 2009.
22. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-80.
23. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; 16(4):631-41.
24. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *The Lancet* 2003; 362(9387):859-68.

25. Meda N, Leroy V, Viho I, Msellati P, Yaro S, Mandelbrot L, et al. Field acceptability and effectiveness of the routine utilization of zidovudine to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; 16(17):2323-8.
26. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187(5):725-35.
27. Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, Broadhead RL, Fiscus S, Lema V, et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *The Lancet* 2003; 362(9391):1171-7.
28. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, Fiscus SA, Kafulafula G, Nkhoma C, et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(2):202-9.
29. Gray GE, Urban M, Chersich MF, Bolton C, van Niekerk R, Violari A, et al. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS* 2005; 19(12):1289-97.
30. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004; 351(3):217-28.
31. Shapiro RL, Thior I, Gilbert PB, Lockman S, Wester C, Smeaton LM, et al. Maternal single-dose nevirapine versus placebo as part of an antiretroviral strategy to prevent mother-to-child HIV transmission in Botswana. *AIDS* 2006; 20(9):1281-8.
32. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, Wester C, Heymann SJ, et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* 2006; 296(7):794-805.
33. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutsooudis A, Bennish ML, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007; 369(9567):1107-16.
34. Becquet R, Castetbon K, Viho I, Ekouevi DK, Bequet L, Ehouo B, et al. Infant feeding practices before implementing alternatives to prolonged breastfeeding to reduce HIV transmission through breastmilk in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Trop Pediatr*. 2005; 51(6):351-5.
35. Coutsooudis A, Pillay K, Kuhn L, Spooner E, Tsai WY, Coovadia HM. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 2001; 15(3):379-87.
36. Iliff PJ, Piwoz EG, Tavengwa NV, Zunguza CD, Marinda ET, Nathoo KJ, et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS* 2005; 19(7):699-708.
37. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Mwiya M, et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N Engl J Med* 2008; 359(2):130-41.

38. Leroy V, Sakarovitch C, Viho I, Becquet R, Ekouevi DK, Bequet L, et al. Acceptability of formula-feeding to prevent HIV postnatal transmission, Abidjan, Cote d'Ivoire: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(1):77-86.
39. John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nkengasong J, Read JS, et al. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(2):196-202.
40. Manigart O, Crepin M, Leroy V, Meda N, Valea D, Janoff EN, et al. Effect of perinatal zidovudine prophylaxis on the evolution of cell-free HIV-1 RNA in breast milk and on postnatal transmission. *J Infect Dis* 2004; 190(8):1422-8.
41. Lehman DA, Chung MH, John-Stewart GC, Richardson BA, Kiarie J, Kinuthia J, et al. HIV-1 persists in breast milk cells despite antiretroviral treatment to prevent mother-to-child transmission. *AIDS* 2008; 22(12):1475-85.
42. Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, Smeaton LM, Thior I, Wester C, et al. Highly active antiretroviral therapy started during pregnancy or postpartum suppresses HIV-1 RNA, but not DNA, in breast milk. *J Infect Dis* 2005; 192(5):713-9.
43. Rezk NL, White N, Bridges AS, Abdel-Megeed MF, Mohamed TM, Moselhy SS, et al. Studies on Antiretroviral Drug Concentrations in Breast Milk: Validation of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of 7 Anti-Human Immunodeficiency Virus Medications. *Ther Drug Monit* 2008.
44. Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E, Lockman S, Thior I, Wester C, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2005; 192(5):720-7.
45. Schneider S, Peltier A, Gras A, Arendt V, Karasi-Omes C, Mujawamariwa A, et al. Efavirenz in human breast milk, mothers', and newborns' plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(4):450-4.
46. Lee EJ, Kantor R, Zijenah L, Sheldon W, Emel L, Mateta P, et al. Breast-milk shedding of drug-resistant HIV-1 subtype C in women exposed to single-dose nevirapine. *J Infect Dis* 2005; 192(7):1260-4.
47. Leroy V, Ekouevi DK, Becquet R, Viho I, Dequae-Merchadou L, Tonwe-Gold B, et al. 18-month effectiveness of short-course antiretroviral regimens combined with alternatives to breastfeeding to prevent HIV mother-to-child transmission. *PLoS One* 2008; 3(2):e1645.
48. Kilewo C, Karlsson K, Massawe A, Lyamuya E, Swai A, Mhalu F, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(3):315-23.
49. Vyankandondera J, Luchters S, Hassink E, Pakker N, Mmiro F, Okong P, et al. Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (Simba-study). 2nd International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Paris, France, 13-17 July 2003 [Abstract LB7].
50. Bedri A, Gudetta B, Isehak A, Kumbi S, Lulseged S, Mengistu Y, et al. Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent HIV transmission via breastfeeding in Ethiopia, India, and Uganda: an analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2008; 372(9635):300-13.

51. Moorthy A, Gupta A, Sastry G, Venkatramani V, Bhosale R, Kulkarni V, et al. Timing of infection is critical for nevirapine resistance outcomes among breastfed subtype C HIV-1-infected infants exposed to extended vs single-dose nevirapine prophylaxis: The India SWEN Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 44].
52. Sastry J, and The Six Week Extended Dose Nevirapine (SWEN) Study Team. Extended-dose Nevirapine to 6 Weeks of Age for Infants in Ethiopia, India, and Uganda: A Randomized Trial for Prevention of HIV Transmission through Breastfeeding. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 43].
53. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, Thigpen MC, Kafulafula G, Li Q, et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2008; 359(2):119-29.
54. Taha T, Thigpen M, Kumwenda N, Hoover D, Kafulafula G, Li Q, et al. Extended Infant Post-exposure Prophylaxis with Antiretroviral Drugs Significantly Reduces Postnatal HIV Transmission: The PEPI-Malawi Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 42LB].
55. Odhiambo P, Masaba R, Ochieng L, Ndivo R, Motende F, Thomas T. Discontinuation or Modification of Study Drug Regimen among Women in a Trial of HAART for Prevention of Mother-to-Child Transmission in Kisumu, Kenya. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 647].
56. Thomas T, Amornkul P, Mwidau J, Masaba R, Slutsker L, Mwaengo D, et al. Preliminary findings: Incidence of serious adverse events attributed to nevirapine among women enrolled in an ongoing trial using HAART to prevent mother-to-child HIV transmission. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, USA, 22-25 February 2005 [Abstract 809].
57. Thomas T, Masaba R, Ndivo R, Zeh C, Borkowf C, Thigpen M, et al. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV-1 among Breastfeeding Mothers Using HAART: The Kisumu Breastfeeding Study, Kisumu, Kenya, 2003–2007. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 45aLB].
58. Zeh C, Weidle P, Nafisa L, Musuluma H, Okonji J, Anyango E, et al. Emergence of HIV-1 drug resistance among breastfeeding infants born to HIV-infected mothers taking antiretrovirals for prevention of mother-to-child transmission of HIV: The Kisumu Breastfeeding Study, Kenya. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 84LB].
59. Peltier CA, Ndayisaba GF, Lepage P, van Griensven J, Leroy V, Pharm CO, et al. Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. *AIDS* 2009.
60. Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, Massawe A, Lyamuya E, Lipyoga R, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating mothers prophylactically with triple antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania - the MITRA PLUS study. 4th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, Australia, 22-25 July 2007 [Abstract TuAX101].
61. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, da Cruz Gomes A, et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2006; 7(5):338-44.

62. Palombi L, Marazzi MC, Voetberg A, Magid NA. Treatment acceleration program and the experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS* 2007; 21 Suppl 4:S65-71.
63. Chasela C, Hudgens M, Jamieson D, Kayira D, Hosseinipour M, Ahmed Y, et al. Both maternal HAART and daily infant nevirapine (NVP) are effective in reducing HIV-1 transmission during breastfeeding in a randomized trial in Malawi: 28 week results of the Breastfeeding, Antiretroviral and Nutrition (BAN) Study. 5th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 [Abstract WELBC103].
64. de Vincenzi I, and the Kesho Bora Study Group. Triple-antiretroviral (ARV) prophylaxis during pregnancy and breastfeeding compared to short-ARV prophylaxis to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 (MTCT): the Kesho Bora randomized controlled clinical trial in five sites in Burkina Faso, Kenya. 5th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 [Abstract LBPEC01].
65. Shapiro R, Hughes M, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. A randomized trial comparing highly active antiretroviral therapy regimens for virologic efficacy and the prevention of mother-to-child HIV transmission among breastfeeding women in Botswana (The Mma Bana Study). 5th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 [Abstract WELBB101].
66. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, Burgard M, Bequet L, et al. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol* 2004; 42(9):4147-53.
67. Msellati P, Hingst G, Kaba F, Viho I, Welffens-Ekra C, Dabis F. Operational issues in preventing mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1998-99. *Bull World Health Organ* 2001; 79(7):641-7.
68. Stringer EM, Chi BH, Chintu N, Creek TL, Ekouevi DK, Coetzee D, et al. Monitoring effectiveness of programmes to prevent mother-to-child HIV transmission in lower-income countries. *Bull World Health Organ* 2008; 86(1):57-62.
69. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343(14):982-91.
70. Martinson N, Morris L, Gray G, Moodley D, Lupondwana P, Chezzi C, et al. HIV Resistance and Transmission following Single-dose Nevirapine in a PMTCT Cohort. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; San Francisco, USA; 8-11 February 2004 [Abstract 38].
71. McIntyre J, Martinson N, Boltz V. single dose Nevirapine combined with a short course Combivir for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and infant resistant virus. In: Program and abstracts of the 3rd Annual Meeting of the International AIDS Society (Rio de Janeiro). 3rd IAS conference, Rio de Janeiro; Brazil, 24-27 July 2005 [abstract TuFo2004].
72. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285(16):2083-93.

73. World Health Organization. Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : Recommandations pour une approche de santé publique. Genève, révision 2003. 2004. Available at: http://www.who.int/entity/hiv/pub/prev_care/en/arv_fr_w.pdf. Accessed 22 October 2009.
74. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: Towards universal access: recommendations for a public health approach. 2006. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/>. Accessed 22 October 2009.
75. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004; 351(3):229-40.
76. Coovadia A, Marais B, Abrams E, Sherman G, Barry G, Hammer S, et al. Virologic response to NNRTI treatment among women who took single-dose Nevirapine 18 to 36 months earlier. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, USA, 5-8 February 2006 [Abstract 641].
77. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356(2):135-47.
78. Chi BH, Sinkala M, Stringer EM, Cantrell RA, Mtonga V, Bulterys M, et al. Early clinical and immune response to NNRTI-based antiretroviral therapy among women with prior exposure to single-dose nevirapine. *AIDS* 2007; 21(8):957-64.
79. Lallemand M. Response to the therapy after prior exposure to nevirapine. 3rd International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 24-27 July 2005 [Abstract TuFo0205].
80. Kuhn L, Semrau K, Ramachandran S, Sinkala M, Scott N, Kasonde P, et al. Mortality and virologic outcomes after access to antiretroviral therapy among a cohort of HIV-infected women who received single-dose nevirapine in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52(1):132-6.
81. Flys T, Nissley DV, Claasen CW, Jones D, Shi C, Guay LA, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 2005; 192(1):24-9.
82. Loubser S, Balfe P, Sherman G, Hammer S, Kuhn L, Morris L. Decay of K103N mutants in cellular DNA and plasma RNA after single-dose nevirapine to reduce mother-to-child HIV transmission. *AIDS* 2006; 20(7):995-1002.
83. Cahn P. Antiretroviral treatment in 2009: successes and challenges. 5th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 [abstract WEPL102].
84. Johannessen A, Troseid M, Calmy A. Dried blood spots can expand access to virological monitoring of HIV treatment in resource-limited settings. *J Antimicrob Chemother* 2009.
85. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(5):538-9.

86. Boehringer Ingelheim. Important new safety information. Re: Clarification of risk factors for severe life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE. 2004. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/FDA_Important_Safety_Aptivus.pdf. Accessed 22 October 2009.
87. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3):772-6.
88. Leith J, Piliero P, Storfer S, Mayers D, Hinzmann R. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy. *J Infect Dis* 2005; 192(3):545-6; author reply 6.
89. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 Suppl 1:S21-33.
90. Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, 3rd, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350(18):1850-61.
91. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH: Rapport 2008. Available at: http://www.actupparis.org/IMG/pdf/2008_RapportYeni.pdf. Accessed 22 October 2009.
92. Coetzee D, Stringer EM, Chi BH, Chintu N, Creek TL, Ekouevi DK, et al. Evaluation of PMTCT coverage in four African countries: the PEARL study. 5th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 [Abstract WELBD101] .
93. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22(2):289-99.
94. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(4):380-7.
95. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan M J. Is Antiretroviral Therapy during Pregnancy Associated with an Increased Risk of Preterm Delivery, Low Birth Weight, or Stillbirth? *J Infect Dis* 2006; 193(9):1195-201.
96. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, Niehues T, Notheis G, Patel D, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med* 2008; 9(1):6-13.
97. The European Collaborative Study and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14(18):2913-20.
98. Thorne C, Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(3):247-52.
99. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 2007; 21(8):1019-26.

100. ANRS. Echelle ANRS (Agence national de la recherche sur le Sida) de cotation de gravité indésirables des événements indésirables cliniques graves chez l'adulte. Septembre 2003. Available at: www.anrs.fr/index.php/article/articlelist/346. Accessed 22 October 2009.
101. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288(2):189-98.
102. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367(9513):817-24.
103. Homsy J, Moore D, Barasa A, Likicho C, Behumbiize P, Namugga J, et al. Mother-to-child HIV transmission and infant mortality among women receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in rural Uganda. XVI International AIDS Conference 2006; Toronto, Canada; 13-18 August 2006 [abstract TUPE0354].
104. Ekouevi DK, Inwoley A, Tonwe-Gold B, Danel C, Becquet R, Viho I, et al. Variation of CD4 count and percentage during pregnancy and after delivery: implications for HAART initiation in resource-limited settings. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23(12):1469-74.
105. Becquet R, Becquet R, Bland R, Leroy V, Rollins R, Ekouevi DK, et al. Duration and Pattern of Breastfeeding and Postnatal Transmission of HIV: Pooled Analysis of Individual Data from a West and South African Cohort Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 46].
106. Danel C, Moh R, Chaix ML, Gabillard D, Gnokoro J, Diby CJ, et al. Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults. *J Infect Dis* 2009; 199(1):66-76.
107. Burger D, van der Heiden I, la Porte C, van der Ende M, Groeneveld P, Richter C, et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(2):148-54.
108. Darwich L, Esteve A, Ruiz L, Bellido R, Clotet B, Martinez-Picado J. Variability in the plasma concentration of efavirenz and nevirapine is associated with genotypic resistance after treatment interruption. *Antivir Ther* 2008; 13(7):945-51.
109. Taylor S, Boffito M, Khoo S, Smit E, Back D. Stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21(13):1673-82.
110. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367(9527):1981-9.
111. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355(22):2283-96.
112. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008; 197(8):1145-55.

113. Fawzy A, Arpadi S, Aldrovandi G, Kankasa C, Sinkala M, Mwiya M, et al. Diarrhea morbidity and mortality increases with weaning prior to 6 months among uninfected infants born to HIV-infected mothers in Zambia. 5th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 [Abstract TUAC104].
114. Kafulafula G, Thigpen M, Hoover D, Li Q, Kumwenda N, Mipando L, et al. Post-weaning Gastroenteritis and Mortality in HIV-uninfected African Infants Receiving Antiretroviral Prophylaxis to Prevent MTCT of HIV-1. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA, 25-28 February 2007 [Abstract 773].
115. Kourtis A, Fitzgerald D, Hyde L, Tien HC, Chavula C, Mumba N, et al. Diarrhea in Uninfected Infants of HIV-infected Mothers Who Stop Breastfeeding at 6 Months: The BAN Study Experience. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA, 25-28 February 2007 [Abstract 772].
116. Onyango C, Mmiro F, Bagenda D, Mubiru M, Musoke P, Fowler M, et al. Early Breastfeeding Cessation among HIV-exposed Negative Infants and Risk of Serious Gastroenteritis: Findings from a Perinatal Prevention Trial in Kampala, Uganda. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA, 25-28 February 2007 [Abstract 775].
117. Thomas T, Masaba R, van Eijk A, Ndivo R, Nasokho P, Thigpen M, et al. Rates of Diarrhea Associated with Early Weaning among Infants in Kisumu, Kenya. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA, 25-28 February 2007 [Abstract 774].
118. Shapiro RL, Lockman S, Kim S, Smeaton L, Rahkola JT, Thior I, et al. Infant morbidity, mortality, and breast milk immunologic profiles among breast-feeding HIV-infected and HIV-uninfected women in Botswana. *J Infect Dis* 2007; 196(4):562-9.
119. Moore DA, Benepal T, Portsmouth S, Gill J, Gazzard BG. Etiology and natural history of neutropenia in human immunodeficiency virus disease: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3):469-75.
120. Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clin Ther* 2004; 26(1):92-7.
121. Isaakidis P, Raguenaud ME, Phe T, Khim SA, Kuoch S, Khem S, et al. Evaluation of a systematic substitution of zidovudine for stavudine-based HAART in a program setting in rural Cambodia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49(1):48-54.
122. Thomas T, Masaba R, Ndivo R, Nasokho P, Zeh C, Thigpen M, et al. Prevalence of Anemia among Women in a Trial of HAART including Zidovudine for PMTCT in Kisumu, Kenya. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA, 25-28 February 2007 [Abstract 748].
123. Brooks JT, Thomas T, Masaba R, Amornkul P, Mwaengo D, Vulule J, et al. Neutropenia in HIV-infected Kenyan Women Receiving ART to Prevent Mother-to-Child HIV Transmission. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Massachusetts, USA, 22-25 February 2005 [Abstract 809].
124. Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005; 10(5):615-24.

125. Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, Stek A, Burchett SK, Holland DT, et al. Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS* 2006; 20(4):553-60.
126. Wade NA, Unadkat JD, Huang S, Shapiro DE, Mathias A, Yasin S, et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. *J Infect Dis* 2004; 190(12):2167-74.
127. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, Blanche S, Rouzioux C, Coffie PA, et al. Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *AIDS* 2009; 27(7):825-33.
128. Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A, Lafanechere A, Longuet P, Chosidow D, et al. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2003; 17(2):272-3.
129. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78(1):58-9.
130. Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, Chaithongwongwatthana S, Taweepolcharoen C, Mangclaviraj S, et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med* 2007; 8(6):357-66.
131. Joao EC, Calvet GA, Menezes JA, D'Ippolito MM, Cruz ML, Salgado LA, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1):199-202.
132. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(4):371-6.
133. Black V, Rees H. Incidence of nevirapine-associated hepatitis in an antenatal clinic. *S Afr Med J* 2008; 98(2):116-8.
134. Bersoff-Matcha S, Miller W, Aberg J, van Der Horst C, Hamrick Jr H, Powderly W. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):124-9.
135. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35(1):182-9.
136. Chen ML. Ethnic or racial differences revisited: impact of dosage regimen and dosage form on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(10):957-64.
137. Thorne C, Newell ML. The safety of antiretroviral drugs in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):323-35.
138. Acosta EP, Bardequez A, Zorrilla CD, Van Dyke R, Hughes MD, Huang S, et al. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(2):430-6.
139. Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell JI, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(1):30-3.
140. Thorne C, Patel D, ML N. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004; 18:2337-9.

141. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346(24):1863-70.
142. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004. *Pediatrics* 2007; 119(4):e900-6.
143. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS* 2006; 20(18):2345-53.
144. Antiretroviral Pregnancy Registry International Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2009. Available at: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. Accessed 22 October 2009.
145. Masaba R, Ndivo R, Nyangau I, Achola K, Zeh C, Thigpen M, et al. Comparison of adverse fetal outcomes in HIV-1-infected antiretroviral-naïve pregnant women who have received combivir and either nevirapine or nelfinavir for prevention of mother-to-child transmission antenatally. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 640].
146. Fiore S, Newell ML, Trabattoni D, Thorne C, Gray L, Savasi V, et al. Antiretroviral therapy-associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women. *J Reprod Immunol* 2006; 70(1-2):143-50.
147. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1998; 280(17):1472.
148. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptual exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):355.
149. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16(2):299-300.
150. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol* 2005; 25(8):555-6.
151. Mofenson LM. Efavirenz reclassified as FDA pregnancy category D. *AIDS Clin Care* 2005; 17(2):17.
152. Bussmann H, Wester CW, Wester CN, Lekoko B, Okezie O, Thomas AM, et al. Pregnancy rates and birth outcomes among women on efavirenz-containing highly active antiretroviral therapy in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(3):269-73.
153. Collins JA, Allauja M, Castromonte M. Efavirenz during the second half of pregnancy is safe for infants of HIV -infected women. XVI International AIDS conference. Toronto, Canada, 13-18 August 2006 [Abstract CDB0989].
154. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):29-35.
155. Jeantils V, Khuong MA, Delassus JL, Honore P, Taverne B, Uzan M, et al. [Efavirenz (Sustiva) in pregnancy: a study about 12 HIV patients]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34(7-8):593-6.

156. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell ML. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(1):116-8.
157. Phanuphak N, Apornpong T, Limpongsanurak S, Luesomboon W, Tangsathapornpong A, Singhakovinta N, et al. Pregnancy Outcomes of Women Receiving Efavirenz after the First Trimester [Abstract 745]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA, 25-28 February 2007 [Abstract 745].
158. Joao C, Calvet GA, Cunha CB, Menezes JA, Martins EB, Medeiros AF, et al. Pregnancy outcome in women exposed to efavirenz. XVI International AIDS conference. Toronto, Canada, 13-18 August 2006 [Abstract CDB0698].
159. Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006; 20(8):1163-9.
160. Coetzee D, Hildebrand K, Boulle A, Maartens G, Louis F, Labatala V, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2004; 18(6):887-95.
161. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006; 367(9519):1335-42.
162. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoue N, Bourgeois A, Calmy A, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 2004; 364(9428):29-34.
163. Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA* 2006; 296(7):782-93.
164. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS* 2008; 22(7):873-82.
165. Homsy J, Bunnell R, Moore D, King R, Malamba S, Nakityo R, et al. Reproductive intentions and outcomes among women on antiretroviral therapy in rural Uganda: a prospective cohort study. *PLoS One* 2009; 4(1):e4149.
166. Viho I, Becquet R, Ekouevi DK, Brou H, Yao A, Dabis F, et al. Alternatives to prolonged breastfeeding and incidence of pregnancies among HIV-infected women: The ANRS 1201-1202 Ditrane Plus Cohort in Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001 to 2005. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 3-6 February 2008 [Abstract 73].
167. UNICEF. Children and AIDS: Third Stocktaking Report 2008. Available at: http://www.unicef.org/publications/files/CATSR_EN_11202008.pdf. Accessed 22 October 2009.
168. World Health Organization. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2009. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/>. Accessed 22 October 2009.

169. Cartoux M, Meda N, Van de Perre P, Newell ML, de Vincenzi I, Dabis F. Acceptability of voluntary HIV testing by pregnant women in developing countries: an international survey. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *AIDS* 1998; 12(18):2489-93.
170. Ekouevi DK, Leroy V, Viho A, Bequet L, Horo A, Rouet F, et al. Acceptability and uptake of a package to prevent mother-to-child transmission using rapid HIV testing in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2004; 18(4):697-700.
171. Stringer JS, Sinkala M, Goldenberg R, Vermund S, Acosta E. Monitoring nevirapine-based programmes for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 2003; 362(9384):667.
172. Temmerman M, Quaghebeur A, Mwanyumba F, Mandaliya K. Mother-to-child HIV transmission in resource poor settings: how to improve coverage? *AIDS* 2003; 17(8):1239-42.
173. Sweat MD, O'Reilly KR, Schmid GP, Denison J, de Zoysa I. Cost-effectiveness of nevirapine to prevent mother-to-child HIV transmission in eight African countries. *AIDS* 2004; 18(12):1661-71.
174. UNICEF. The state of the world's children 2009. Available at: <http://www.unicef.org/sowc09/docs/SOWC09-FullReport-EN.pdf>. Accessed 22 October 2009.
175. Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *Lancet* 2005; 366(9492):1182-8.
176. WHO. Reproductive health strategy to accelerate the attainment of international development goals and targets. 2004. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_RHR_04.8_fre.pdf. Accessed 22 October 2009.
177. Desgrees-Du-Lou A, Msellati P, Viho I, Yao A, Yapi D, Kassi P, et al. Contraceptive use, protected sexual intercourse and incidence of pregnancies among African HIV-infected women. DITRAME ANRS 049 Project, Abidjan 1995-2000. *Int J STD AIDS* 2002; 13(7):462-8.
178. Rochat TJ, Richter LM, Doll HA, Buthelezi NP, Tomkins A, Stein A. Depression among pregnant rural South African women undergoing HIV testing. *JAMA* 2006; 295(12):1376-8.
179. WHO/UNAIDS. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. 2007. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pitc2007/>. Accessed 22 October 2009.
180. Desgrees du Lou A, Brou H, Djohan G, Tijou-Traore A. [Refusal of prenatal HIV-testing: a case study in Abidjan (Cote d'Ivoire)]. *Sante* 2007; 17(3):133-41.
181. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Bosse CA, Toure S, Kone M, Becquet R, et al. Implementing family-focused HIV care and treatment: the first 2 years' experience of the mother-to-child transmission-plus program in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Trop Med Int Health* 2009; 14(2):204-12.
182. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001; 285(9):1155-63.