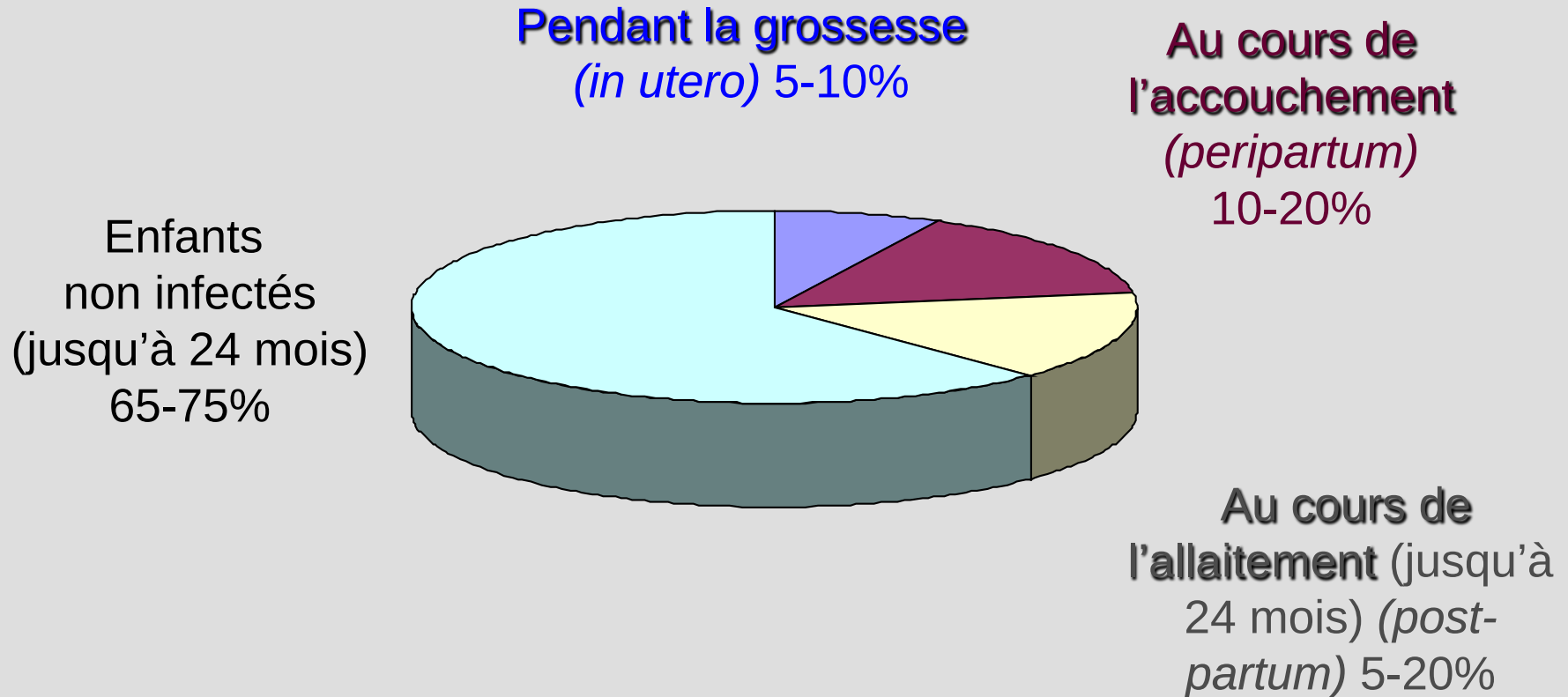


Association des Lactariums de France
Montpellier, mai 2005

Transmission du VIH par le lait maternel

Pr Philippe Van de Perre
Service de microbiologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve,
CHU de Montpellier
et
UMR 145

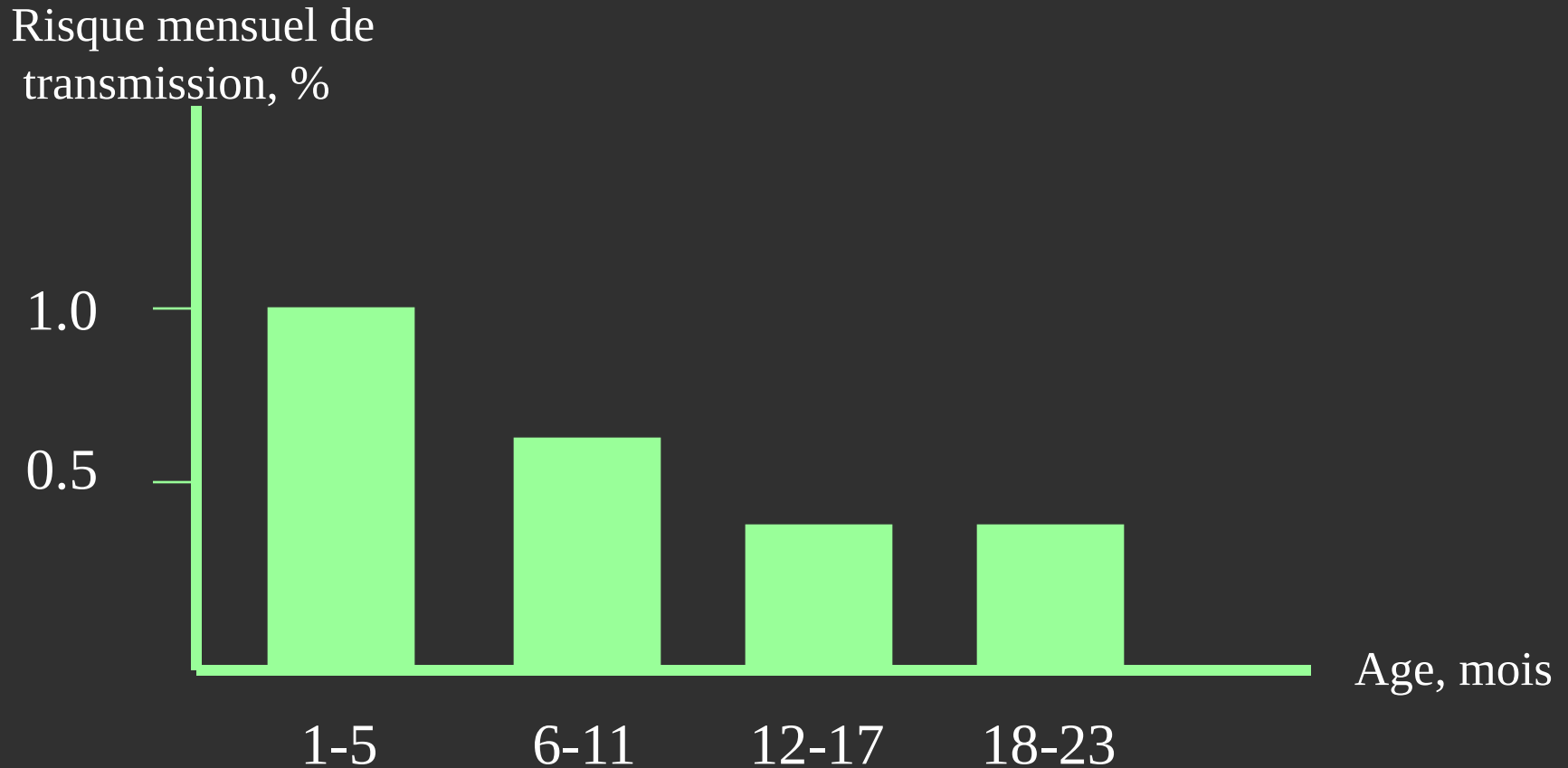
Transmission Mère-Enfant du VIH en l'absence de prophylaxie



Allaitement maternel versus allaitement artificiel (essai randomisé, Nairobi, Kenya)

- * Risque additionnel de transmission attribuable à l 'allaitement maternel à 24 mois : **16.2 %** (IC 95% : 6.5-25.9 %)
- * **44 %** de l 'ensemble des infections transmises de la mère à l 'enfant sont attribuables à l 'allaitement maternel
- * La majorité de la transmission par l 'al. maternel survient **précocément** (75 % des cas avant l 'âge de 6 mois)
- * **Mortalité chez l'enfant comparable à 24 mois**

Transmission postnatale précoce du VIH-1 au Malawi



P. Miotti et al, 1998

Transmission postnatale tardive du VIH-1 (étude internationale)

risque estimé :

**3.2 pour 100 enfants/années
d 'allaitement maternel**

Transmission du VIH-1 à 3 mois par mode d'allaitement

Caractéristiques	N	% VIH+ à 3 mois	Adjusted Haz. Ratios (95%CI)
Jamais al. mat	156	18.8 %	0.85 (0.51-1.42)
Al. Mat exclusif ≥ 3 mo	103	14.6 %	0.52 (0.28-0.98)
Al. Mat + autre (al. Mixte) ≤ 3mo	288	24.1 %	-

A. Coutoudis et al., 1999

ZVITAMBO (Harare, Zimbabwe)

Mode d'allaitement et TME du VIH-1

Humphrey J. et al. CROI 2005 (Abstract 106)

- Supplémentation en vitamine A chez la mère et l'enfant
- N = 14 100, 32% des femmes infectées par VIH-1 (n = 4 495)
- Incidence de la transmission postnatale à M 18
 - Al exclusif: 6.9%
 - Al prédominant: 8.6%
 - Al mixte: 13.9%

Mastite, charge virale VIH et transmission, Malawi 1998

	<u>Mastite</u>	<u>Pas de Mastite</u>
CV VIH-1 (Lait)	920 cp/ml	<200 cp/ml
% VIH+ à 6 sem.	45 %	23 %
% VIH+ à 12 sem.	50 %	26 %

R. Semba et al., 1998

Prévention de la Transmission Mère-Enfant du VIH - Inéquités Nord-Sud

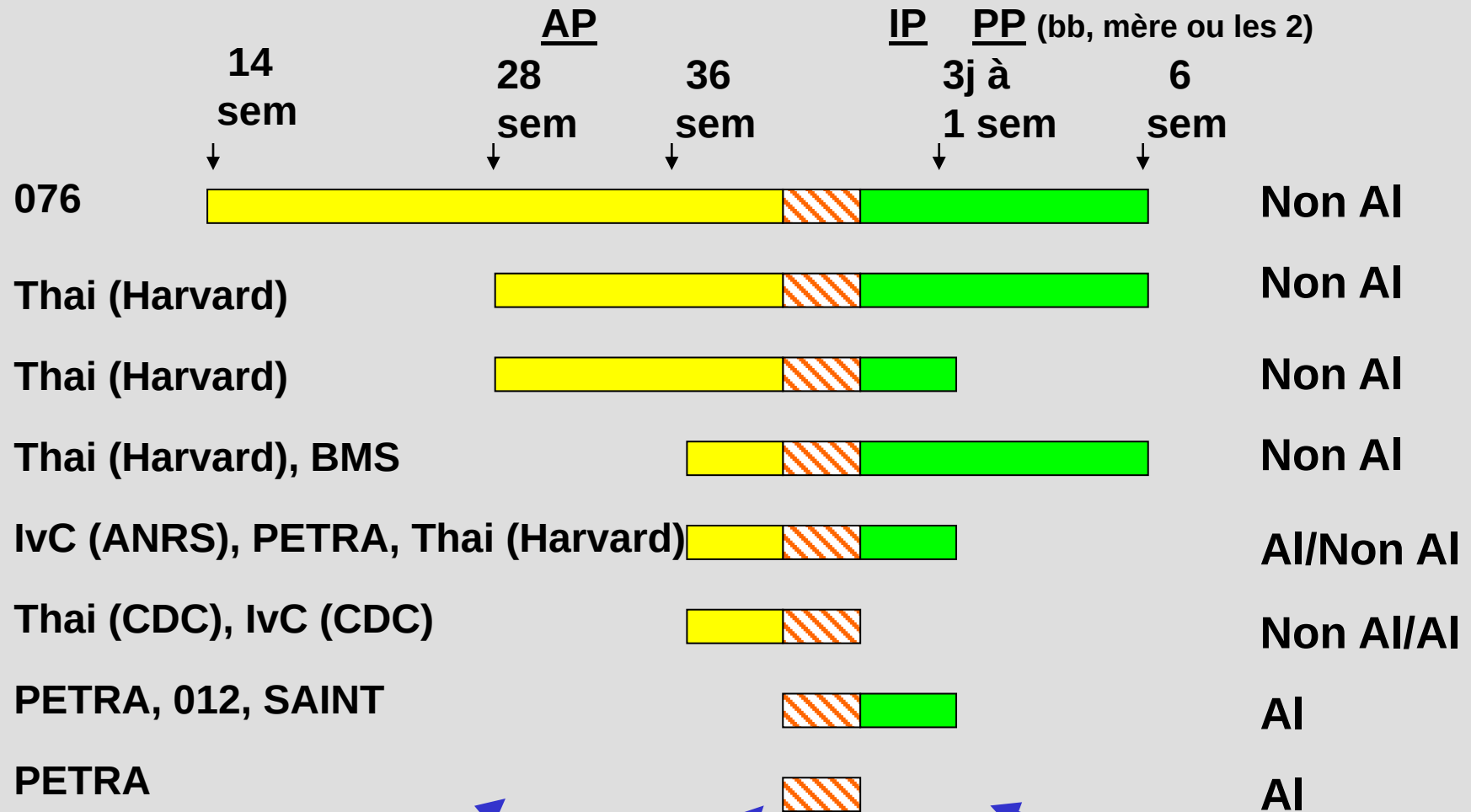
	Nombre estimé de femmes infectées*	Taux de transmission à l'enfant
Afrique	15 300 000	20-40%
Europe et États-Unis	330 000	< 3%

Résultat de :

- prophylaxie par antirétroviraux
- alternative à l'allaitement maternel
- césarienne programmée
- qualité des soins prénatals et obstétricaux

* Estimations ONUSIDA, Dec 2003

Essais cliniques de prévention de la transmission mère-enfant du VIH



AP: Durée minimale?
Utilité?

IP:
Efficace
seul?

PP: Durée minimale?
Utilité?

Efficacité précoce de la prophylaxie de la TME par des traitements courts d'ARV

		Taux TME (%)		Efficacité (%)
		Groupe traité	Groupe comparatif	
KZT(Retroci) –				
ANRS 049 ^a :	6 sem	14.7	24.8 (PLA)	41
	6 mois	16.9	26.1 (PLA)	35
PETRA ^b /A :	6 sem	5.9	15.3 (PLA)	63
	/ B : 6 sem	8.9	15.3 (PLA)	42
HIVNET 012 ^c : 6 sem		11.9	21.3 (AZT)	44

^a Leroy V et al; AIDS sous presse; ^b The Petra Study Team; Lancet, sous presse; ^c L Guay et al; Lancet 1999

Efficacité à long terme de la prophylaxie de la TME par des traitements courts d'ARV

	Taux TME (%)		Efficacité (%)
	Groupe traité	Groupe comparatif	
KZT(Retroci) – ANRS 049 ^a : 24 m	22.5	30.2 (PLA)	26*
PETRA/A ^b : 18 m	19.0	26.0 (PLA)	27**
HIVNET 012 ^c : 12 m	XXX	XXX (AZT)	35*

* – *Statistiquement significatif*, ** – *Statistiquement non significatif*

^a Leroy V et al; AIDS sous presse; ^b The Petra Study Team; Lancet, sous presse; ^c L Guay et al; Durban 2000

Efficacité d'un traitement court à l'AZT en fonction de l'immunodéficience maternelle

KZT (Retroci) -ANRS049

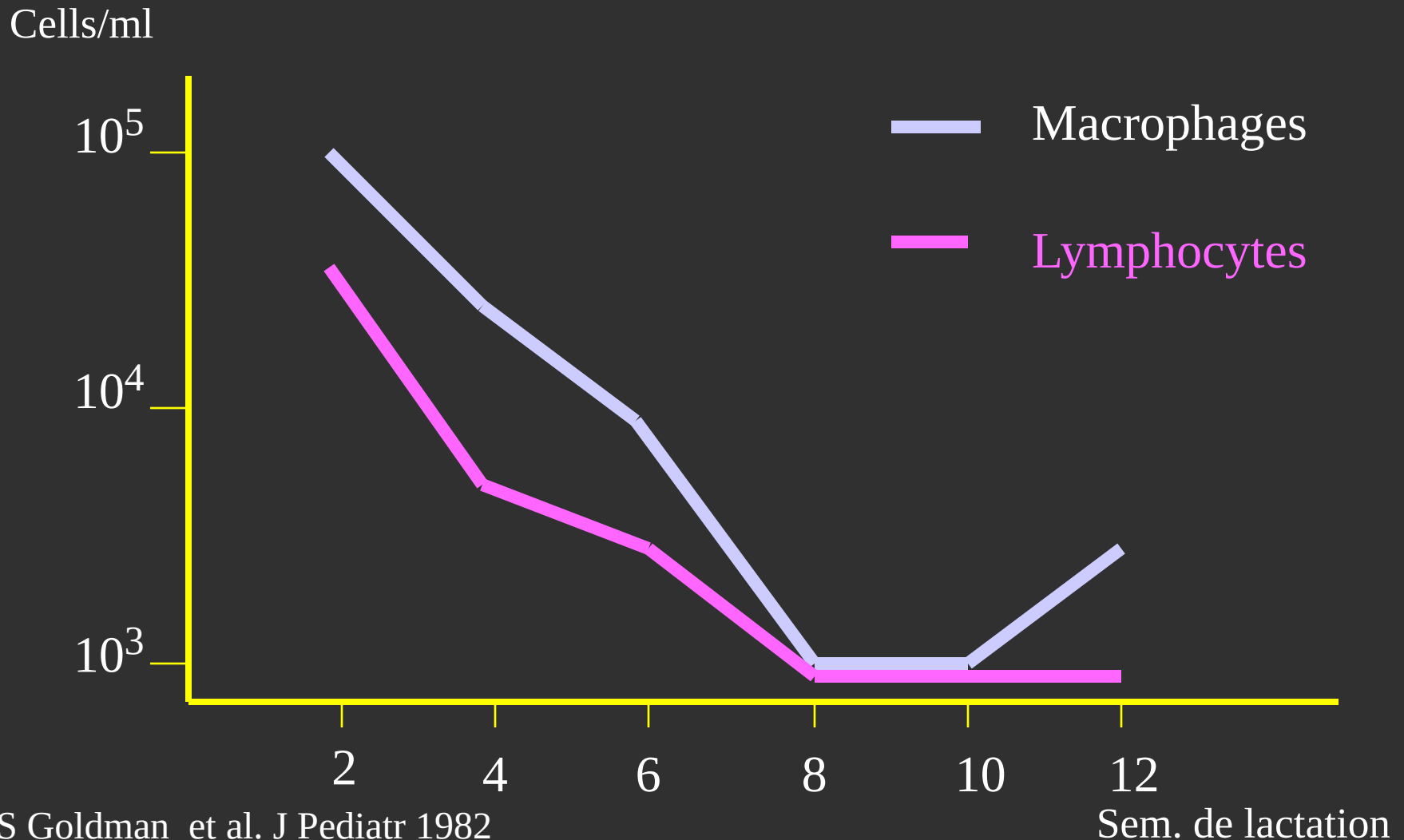
		Taux TME (%)		Efficacité (%)
		Groupe AZT	Groupe PLACEBO	
<u>à 6 mois</u>				
>	500 CD4/μl	8.8	19.2	54*
<	500 CD4/μl	29.3	35.3	17**
<u>à 24 mois</u>				
>	500 CD4/μl	9.1	22.0	59*
<	500 CD4/μl	39.6	41.3	4**

* – Statistiquement significatif , ** – Statistiquement non significatif

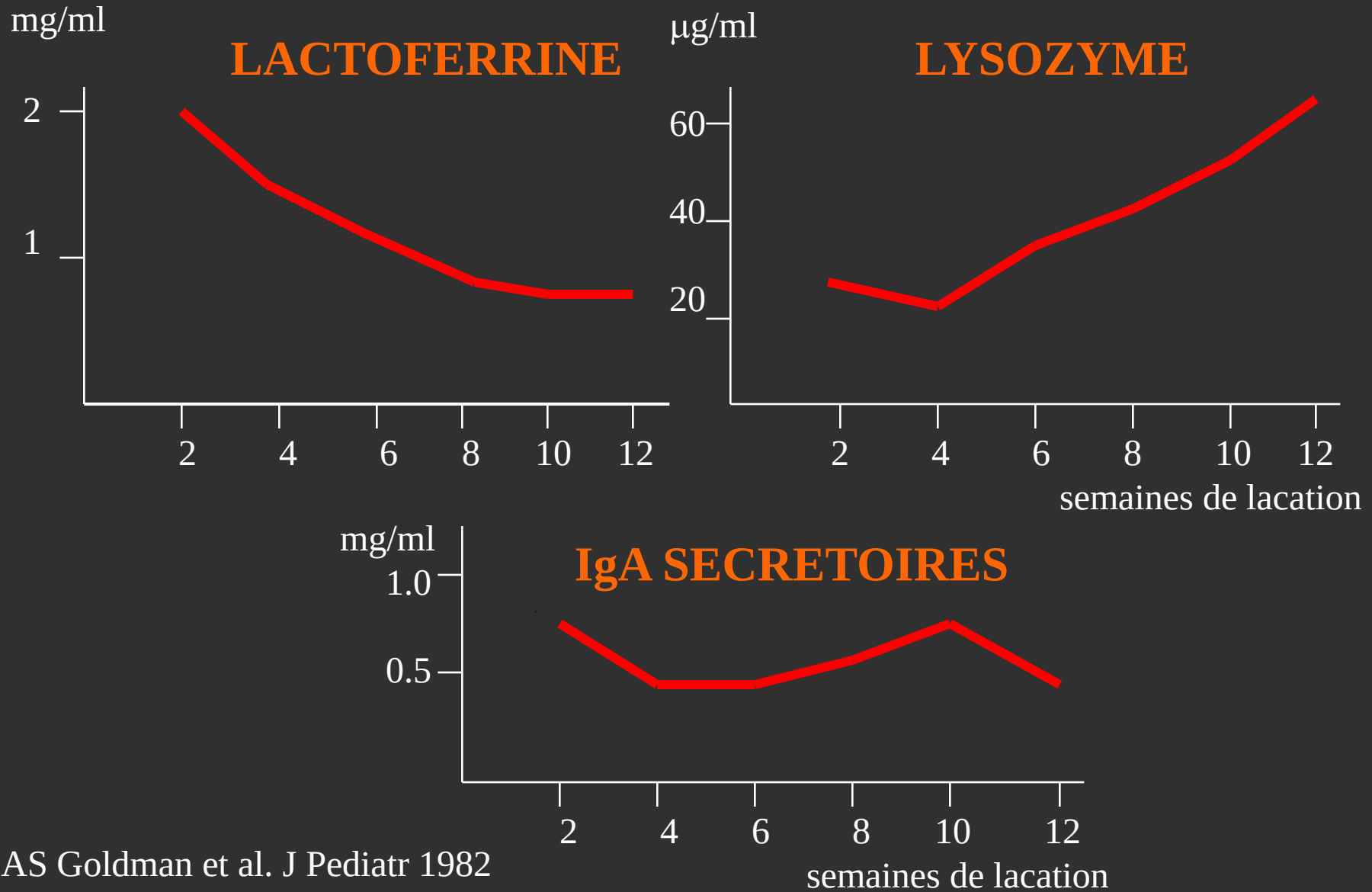
Allaitement maternel et infection maternelle par le VIH

- **Risque de transmission :**
 - **allaitement mixte > allaitement exclusif**
 - **augmenté par mastite/abcès mammaire**
 - **augmenté en cas d'infection primaire**
- **Diminue (annihile ?) l'efficacité à long terme des traitements courts d'ARV en période périnatale**

Macrophages et lymphocytes dans le lait maternel

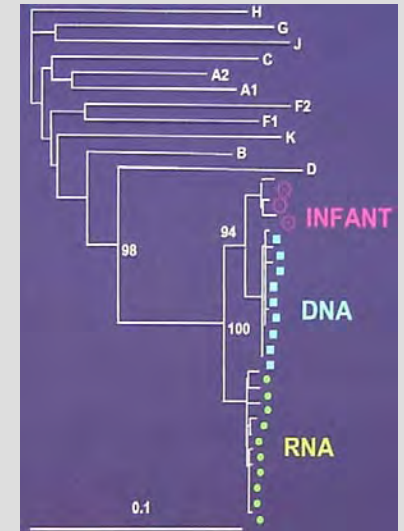
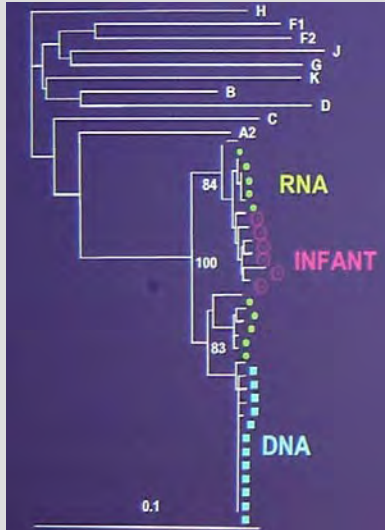


Facteurs immuns dans le lait maternel



Le VIH-1 associé aux cellules et le virus libre sont tous deux responsables de la transmission par le lait maternel

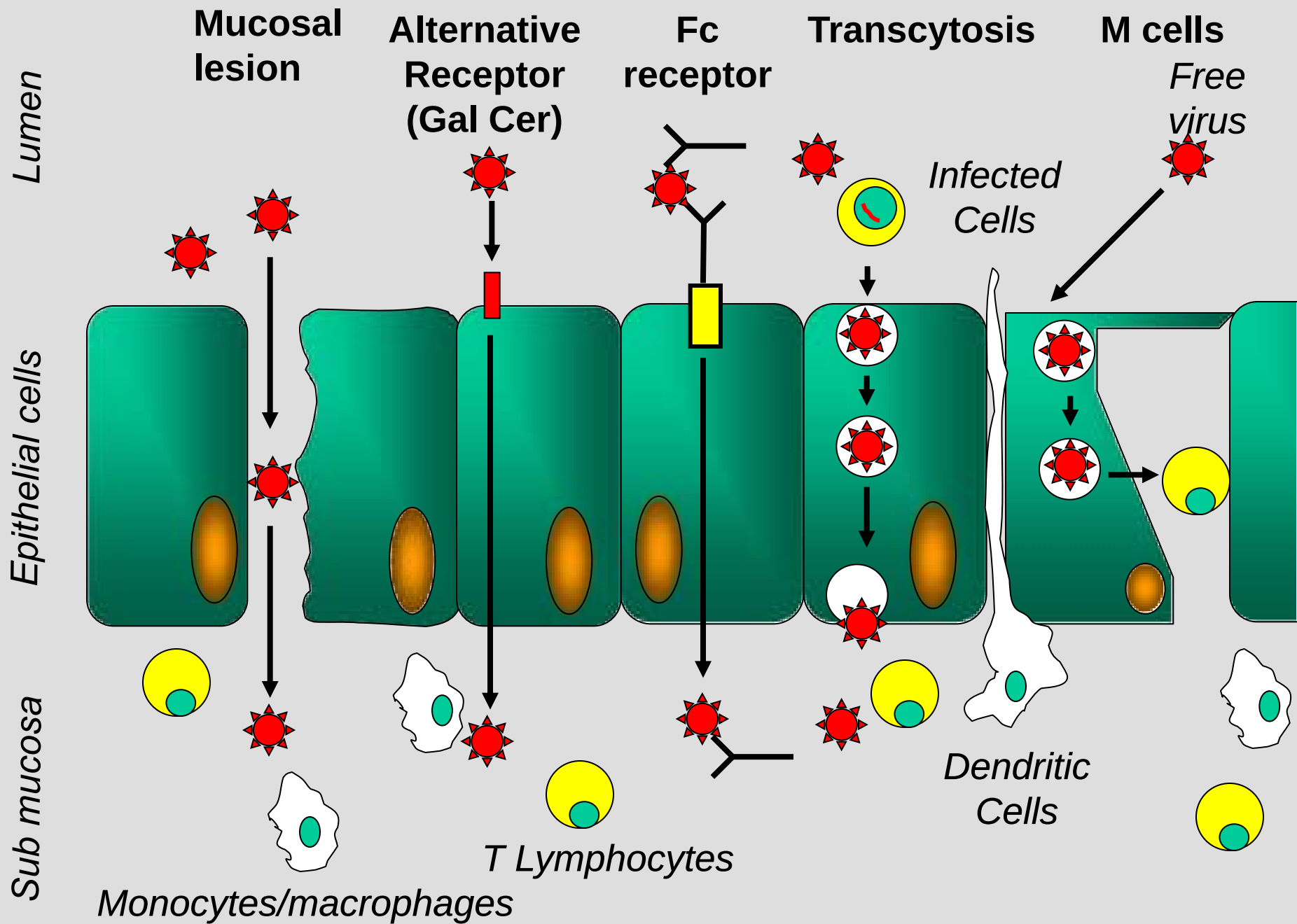
Koulinska I. et al. CROI 2005 (Abstract 797)

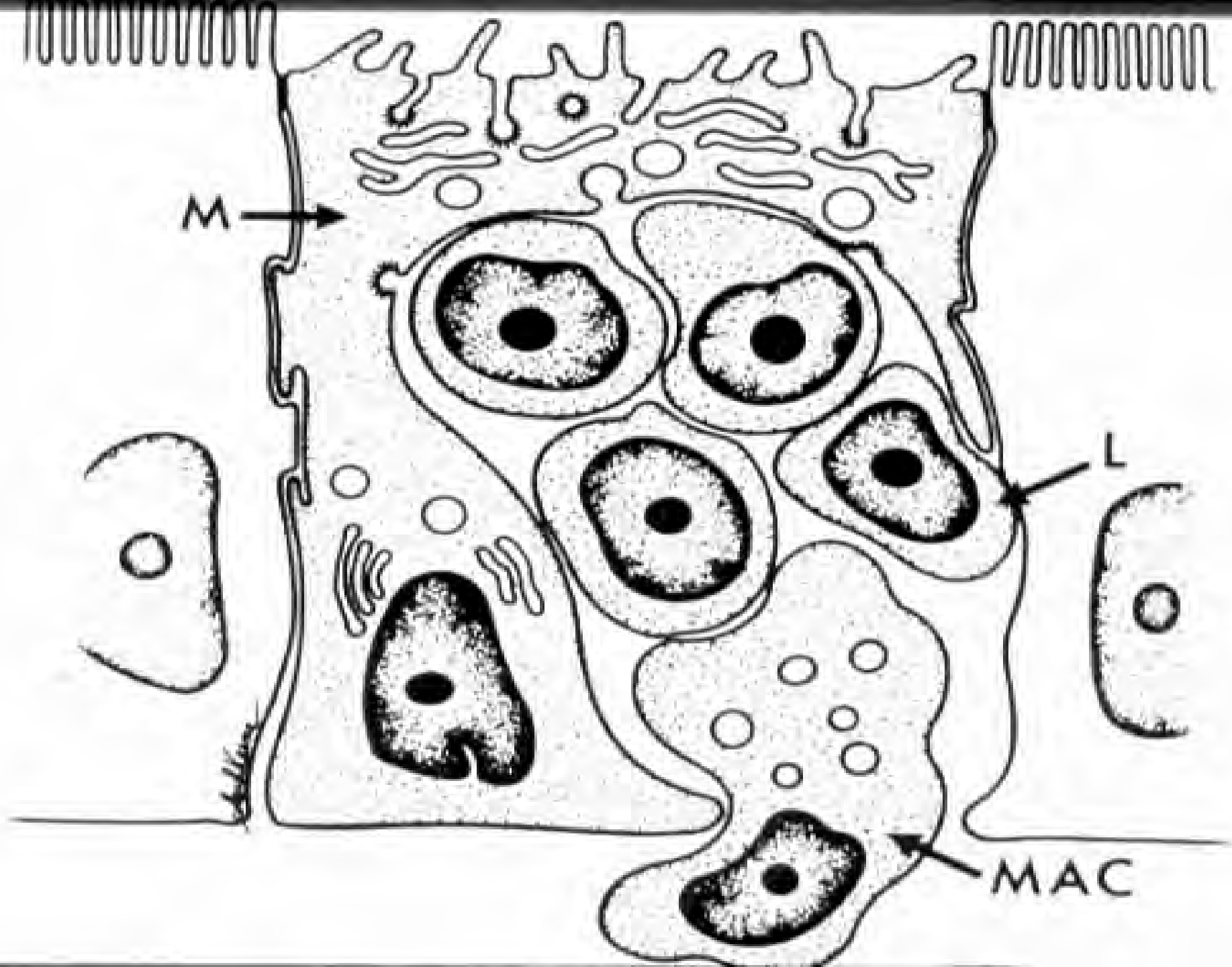


Transmission VIH-1

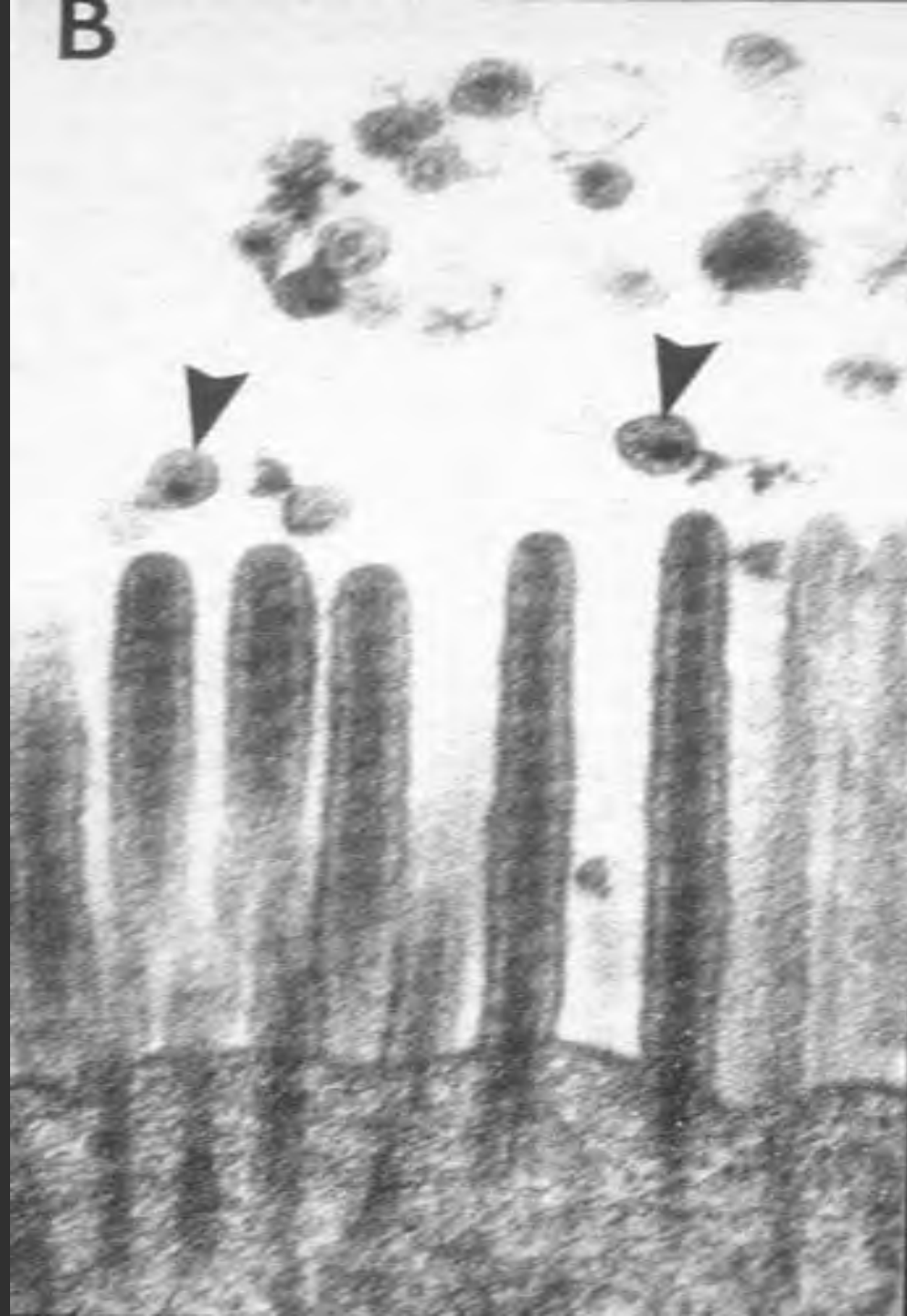
	par virus libre	par virus lié aux cell	indéterminé
< 9 mois post p	2	8	6
> 9 mois post p	11	8	5
Total	13	16	11

$p=0.03$



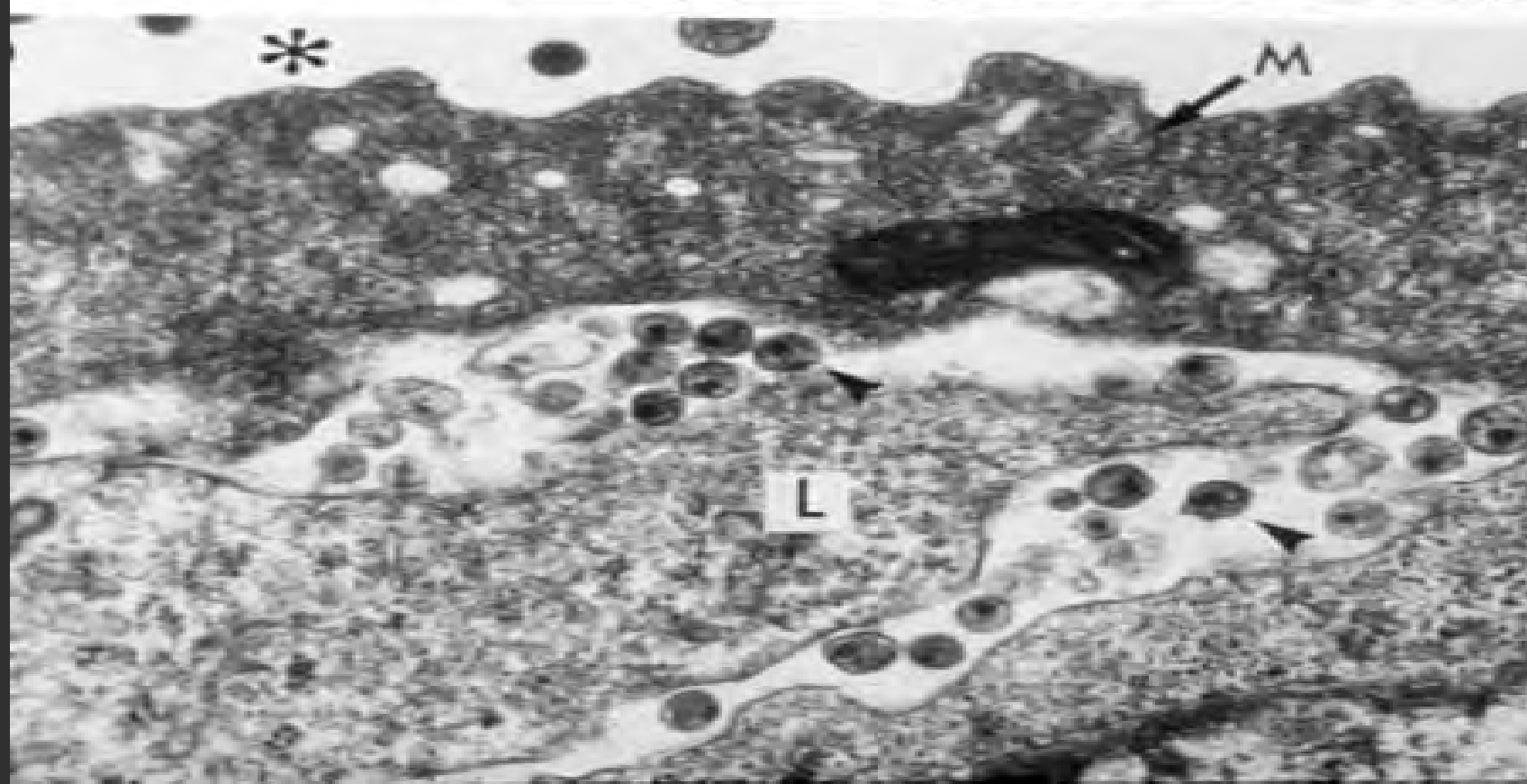
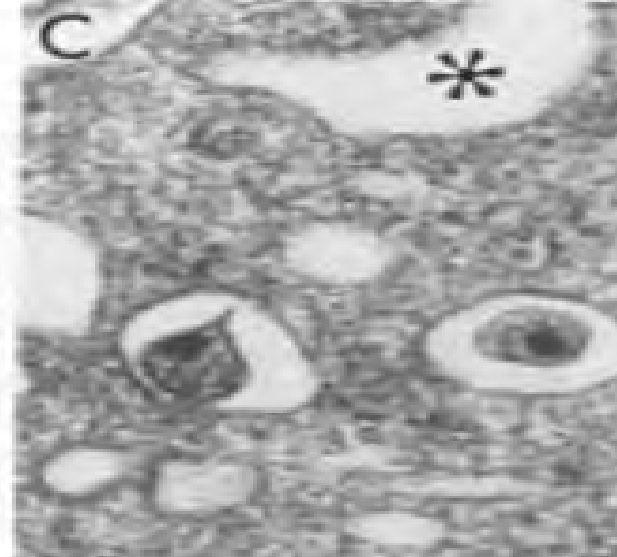


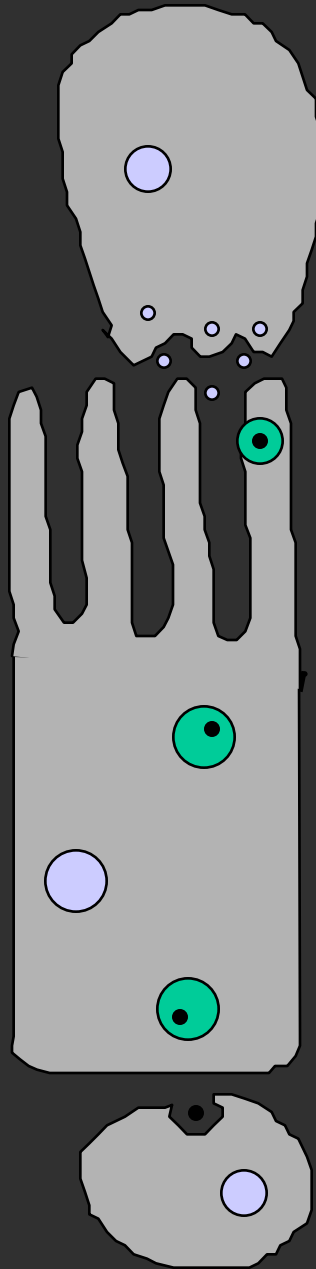
B



A





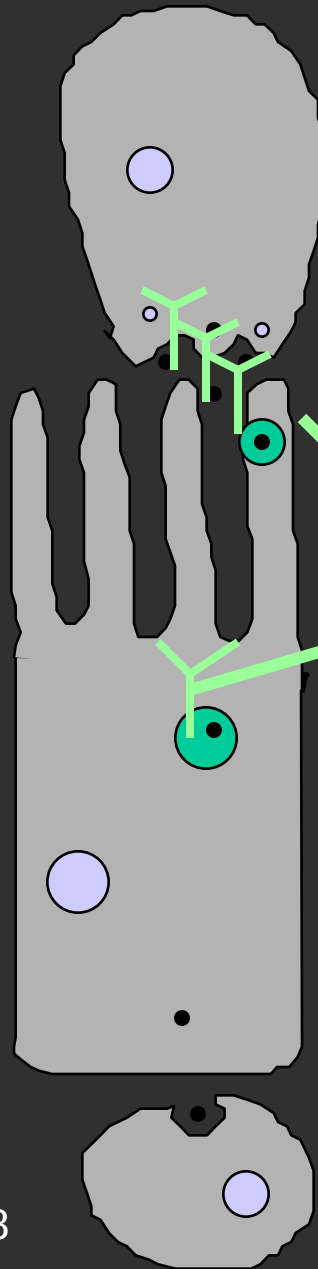


Cellule infectée par VIH-1
polarisée

Gal. Cer.

Transcytose au sein d'un
entérocyte

Macrophages et lymphocytes de
la *lamina propria*



**Cellule infectée par VIH-1
polarisée**

Gal. Cer.

**Inhibition de la transcytosis
par des dIgA et IgM**

**Transcytose au sein d'un
entérocyte**

**Macrophages et lymphocytes de
la *lamina propria***

Sélection virale par les entérocytes ?

- Outre Gal Cer, les entérocytes humains expriment CCR5 mais non CXCR4
- In vitro, les entérocytes humains sont capables de transférer des virus R5 mais non X4
- Ce transfert n'est pas inhibé par T20

(d'après Gang Meng et al. Nature Med 2002)

Les amygdales : une porte d'entrée pour le VIH?

- Le lympho-épithélium contient des cellules M capables de transcytose à proximité immédiate de cellules dendritiques et de lymphocytes CD4+
- Ces cellules sont capables de répliquer le VIH

Inoculation orale de macaques par le SIV

* inoculation non traumatique d'amygdales par SIV
associé ou non aux cellules

- pas d'infection de l'épithélium squameux riche en
cellules dendritiques

* infection de cellules **CD4+** proches des cellules
M des cryptes amygdaliennes

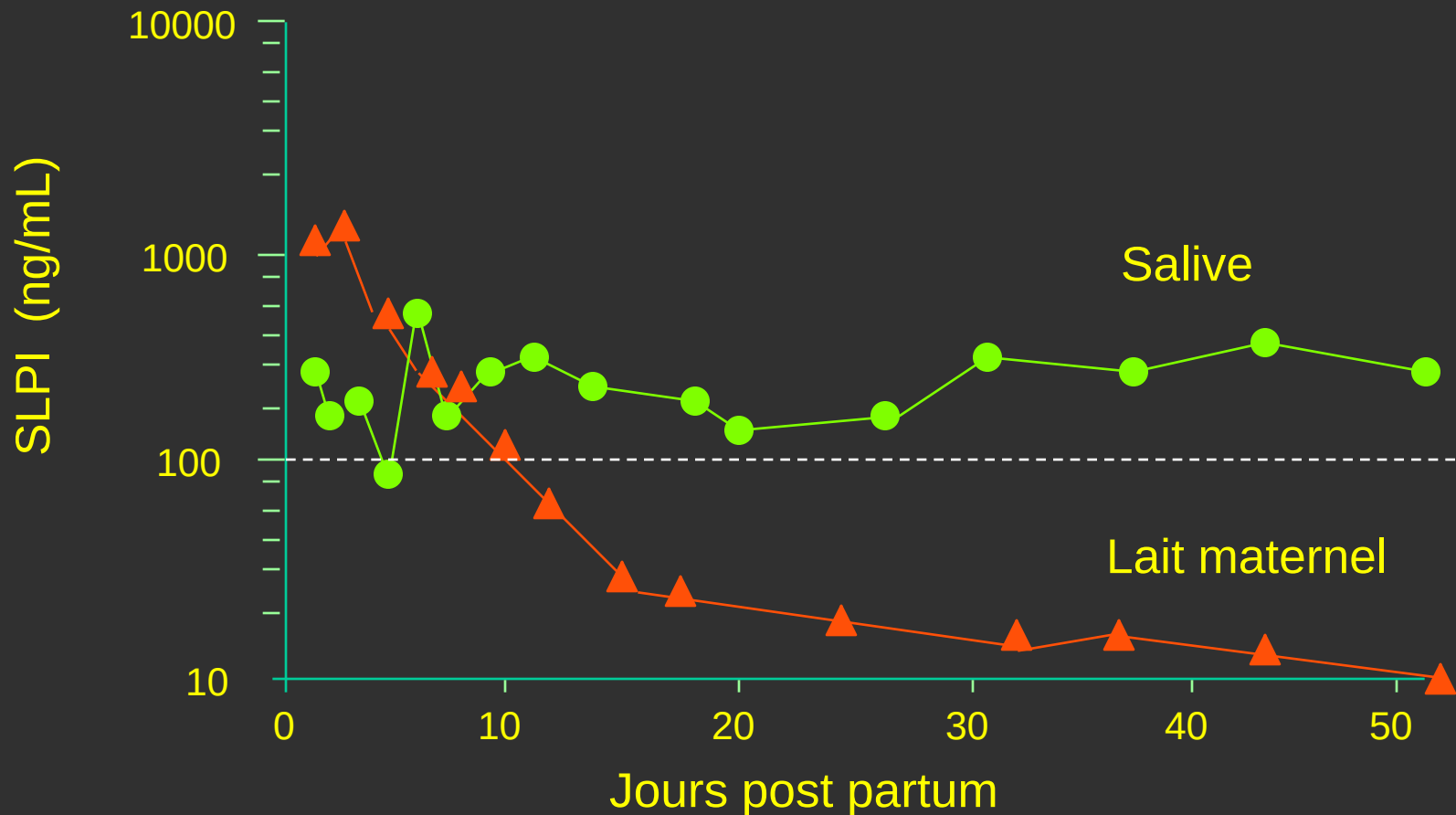
Déterminants spécifiques potentiels de la transmission du VIH par l'allaitement maternel

- Charge virale plasmatique maternelle
- Charge virale dans le lait maternel
- Réponse immune locale
- Défenses locales non immunes ?
- Modalités d'allaitement et perméabilité digestive chez l'enfant ?
- Traitement maternel (et son interruption)

Rôle protecteur des défenses non immunes ?

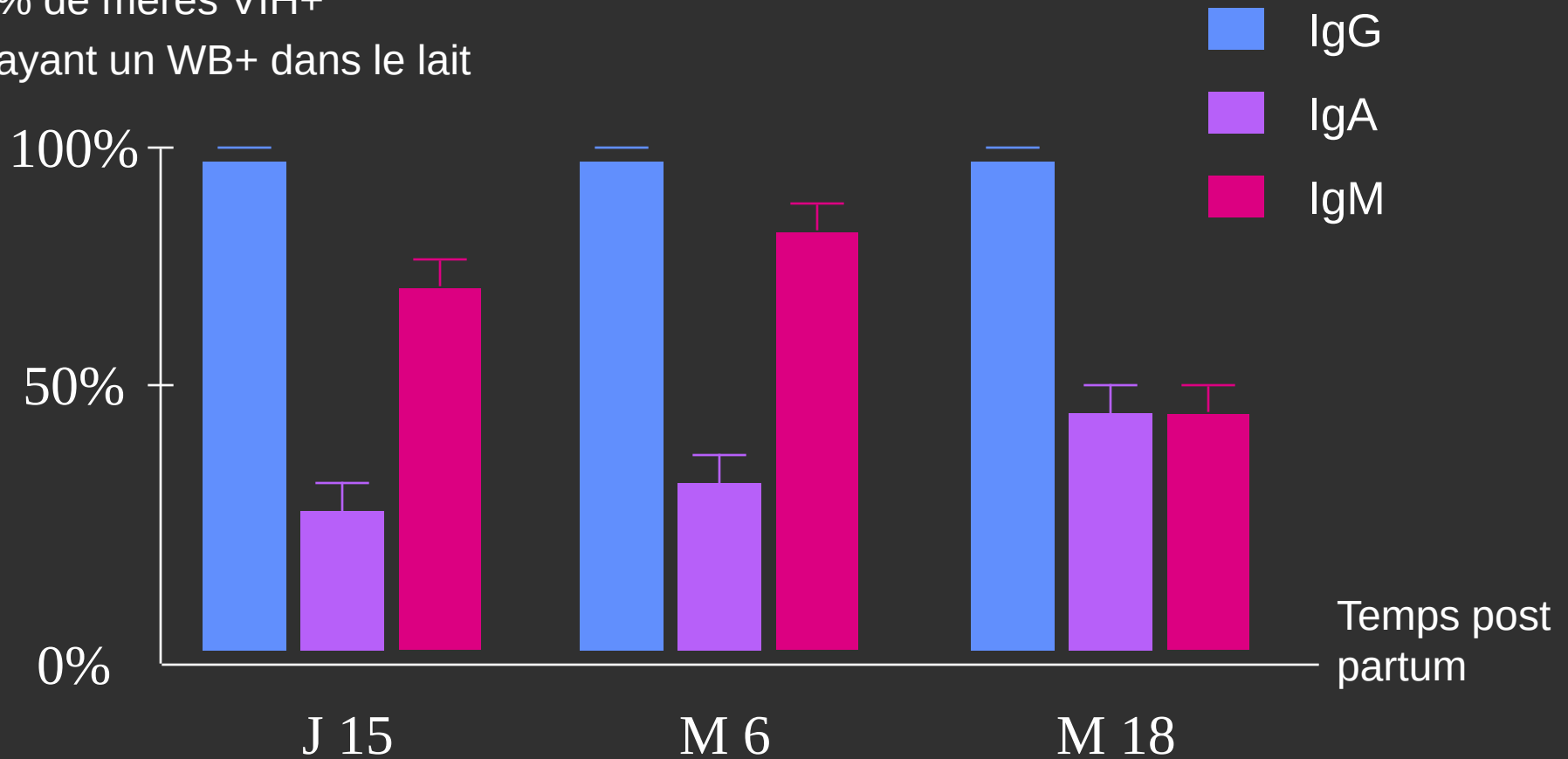
- Lactoferrine (suggéré *in vitro*)
- SLPI (suggéré *in vitro*)
- Lysozyme ?
- Mucines ?
- Autres (ou aucune ?)

SLPI dans le lait maternel et la salive



IgG, IgA et IgM anti-VIH dans le lait maternel (Kigali, Rwanda 1988-1991)

% de mères VIH+
ayant un WB+ dans le lait



Infection VIH chez l'enfant et persistance d'IgM anti-VIH dans le lait maternel

Nb d'éch de lait IgM +	Enfants VIH+	Enfants VIH-	Mantel-Haentzel weighted odds ratio (95% CI)
0	5	6	1.00
1	6	11	0.9 (0.08-10.1)
2	7	21	0.28 (0.04-1.89)
3	3	25	0.16 (0.02-1.17)

Déterminants de la transmission postnatale du VIH, analyse multivariée (O. Manigart et al, JID 2004)

Facteurs	Odds ratio	IC 95%	p-value
CD4 maternels	0.96 ^a	0.72-1.26	0.76
CV plasmatique maternelle	2.32 ^b	0.80-6.27	0.13
CV lait maternel J8	6.31 ^b	1.57-25.36	0.0095
Δ CV lait mat. J45-J8	3.88 ^b	1.40-10.76	0.0091

^a Pour une augmentation de 100 CD4; ^b pour une augmentation d'un log₁₀

Mère

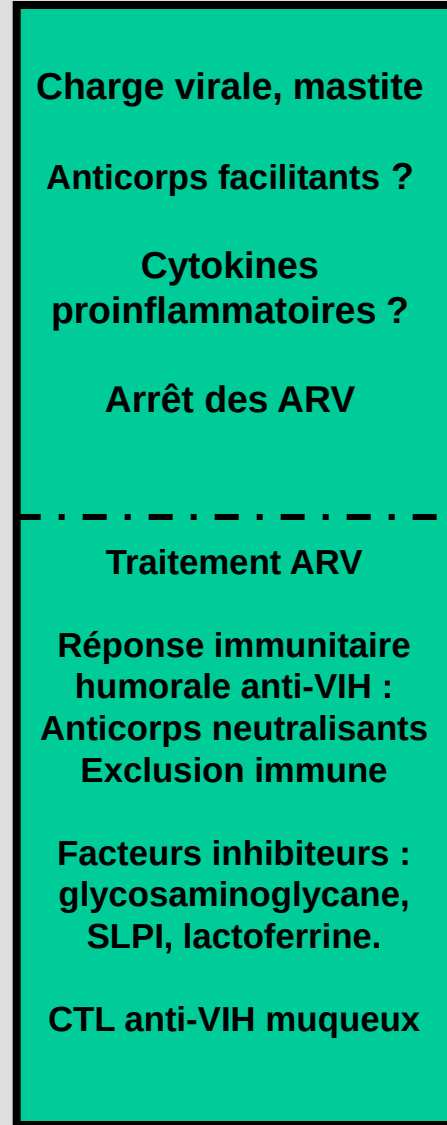
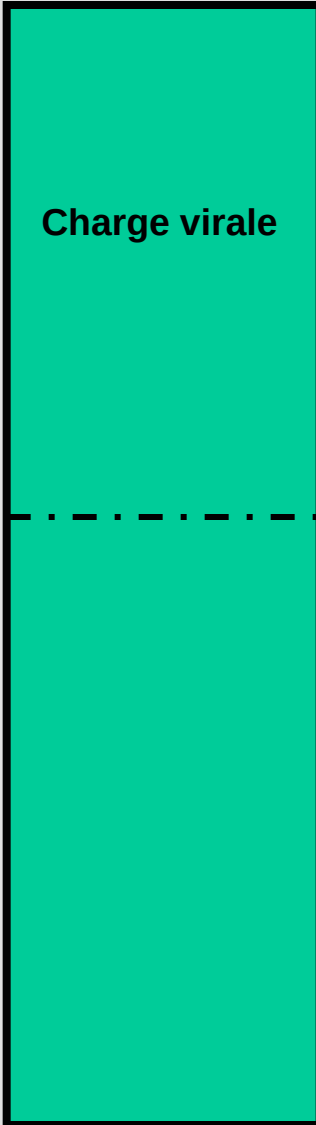
Enfant

Compartiment
systémique

Compartiment
mammaire

Infectivité accrue

Infectivité diminuée



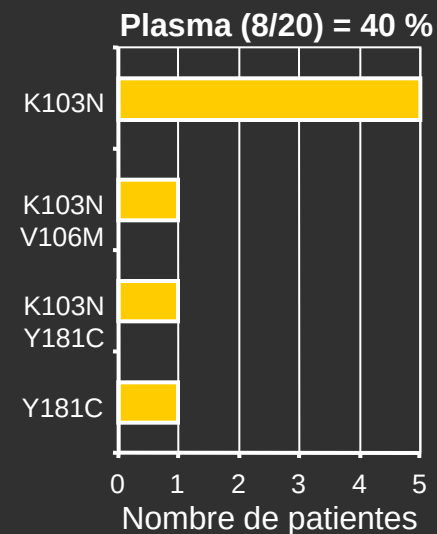
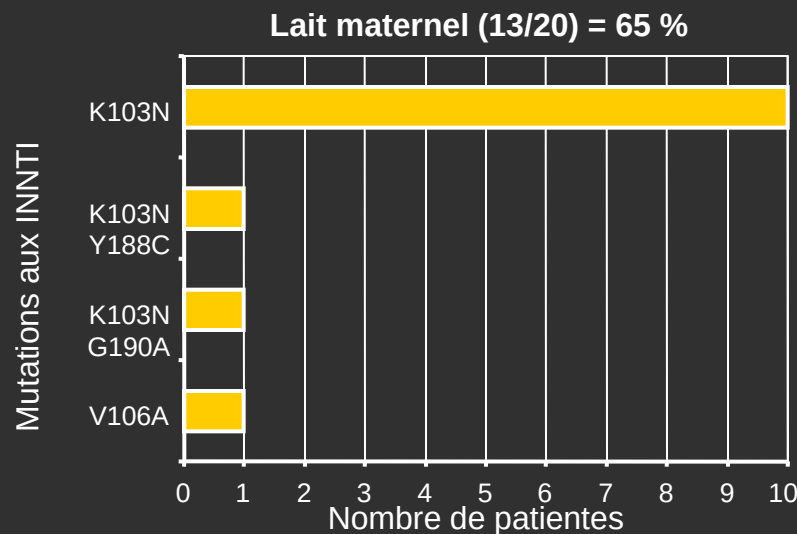
Susceptibilité accrue

Susceptibilité diminuée

Transmission des virus résistants par l'allaitement (Essai HTPN 023)

- Traitement préventif par une dose unique de 200 mg de NVP pendant le travail (n=20)
- Détection de virus dans le lait maternel chez 70% des femmes
- Corrélation significative à S8 entre la charge virale plasmatique (médiane à 4,5 log) et la charge virale présente dans le lait maternel (médiane à 2,1 log) ($p < 0,01$)

- * A S8, résistance à la NVP plus fréquente dans le lait que dans le plasma ($p = 0,059$)
- * Prédominance de la K103N dans le lait



Sélection et expression différentes du profil de résistance entre le plasma et le lait chez 55 % (11/20)

Sang

Colostrum

Mère # 25

ADN Viral

M2
m1

M1

ARN Viral

M2
m1

M2

Mère # 35

ADN Viral

m3
m4

M3

ARN Viral

m4

M5

Mère # 65

ADN Viral

m6

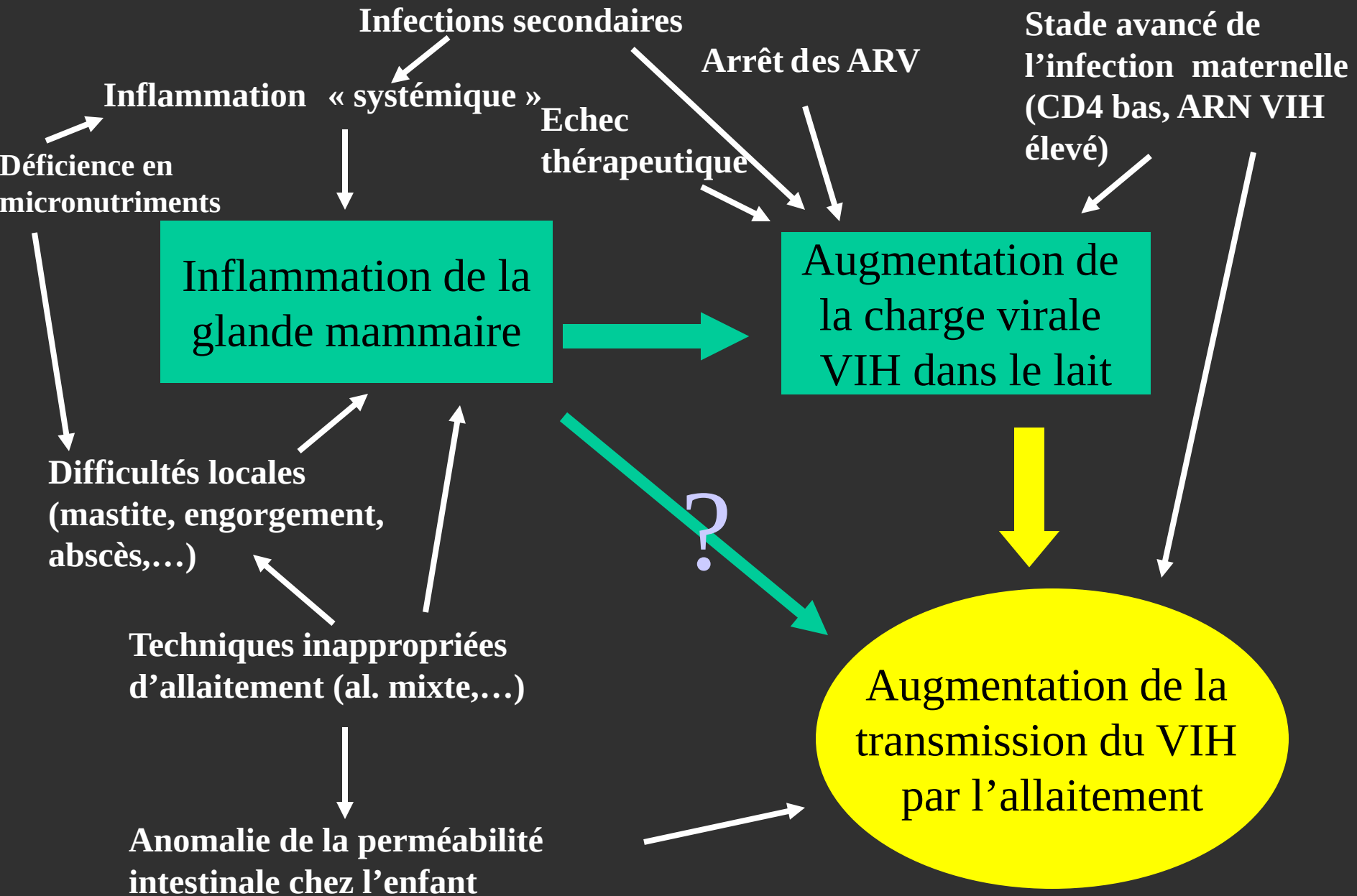
m7
M8

ARN Viral

M7

M9

Modèle de transmission postnatale du VIH



Perspectives : Diminuer le risque de transmission du VIH par l'allaitement maternel

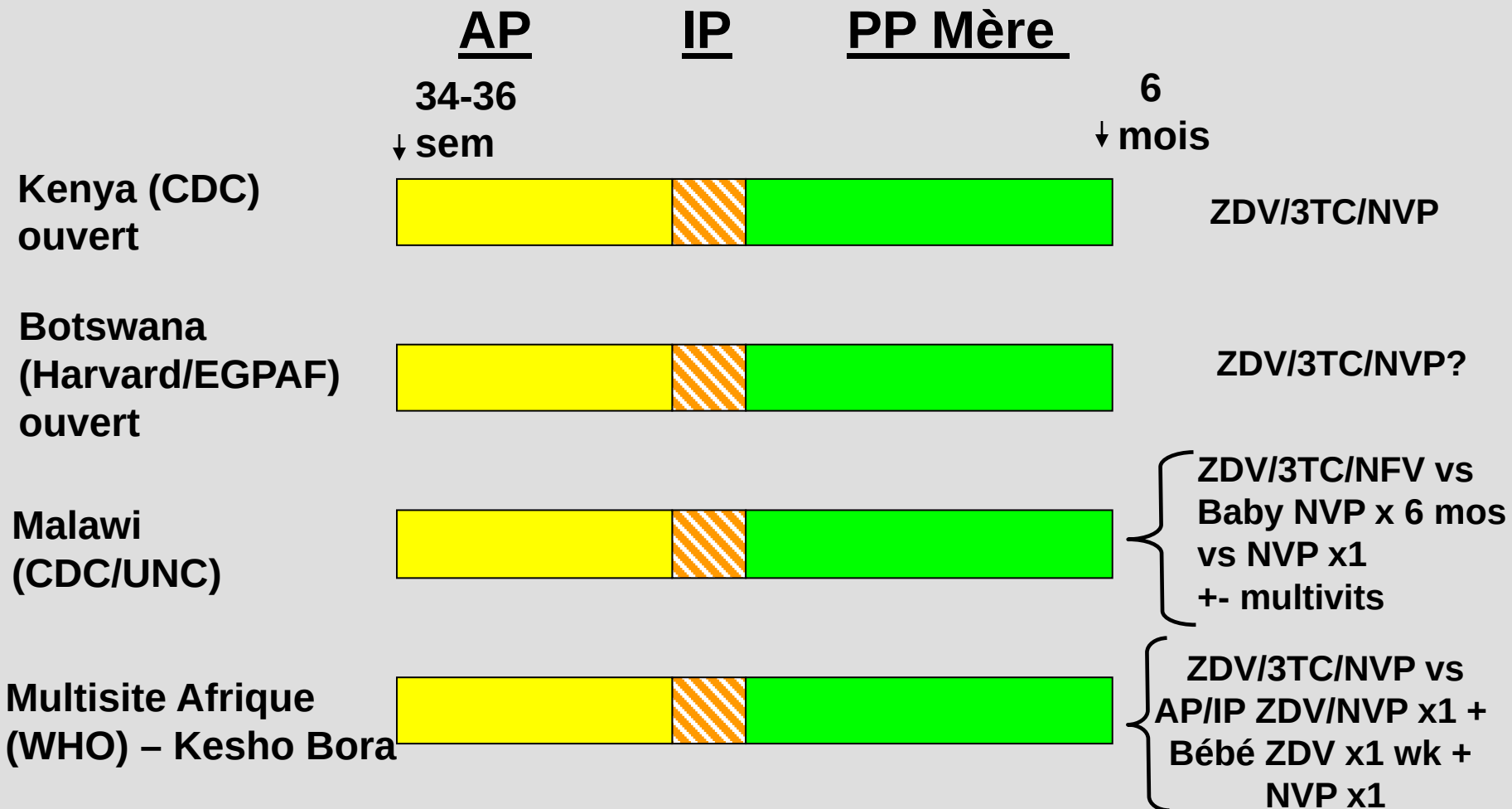
- **Allaitement exclusif pendant 4 à 6 mois**
- **Sevrage rapide vers 4-6 mois**
- **Prévention des infections VIH maternelles (sexes à moindre risque)**
- **Education pour une technique optimale d'allaitement maternel**
- **Prévention et traitement précoce des engorgements, mastites et abcès mammaires**
- **Prévention et traitement précoce des lésions buccales chez l'enfant**

Transmission du VIH par l'allaitement maternel: interventions potentielles

Efficacité / tolérance non démontrée !

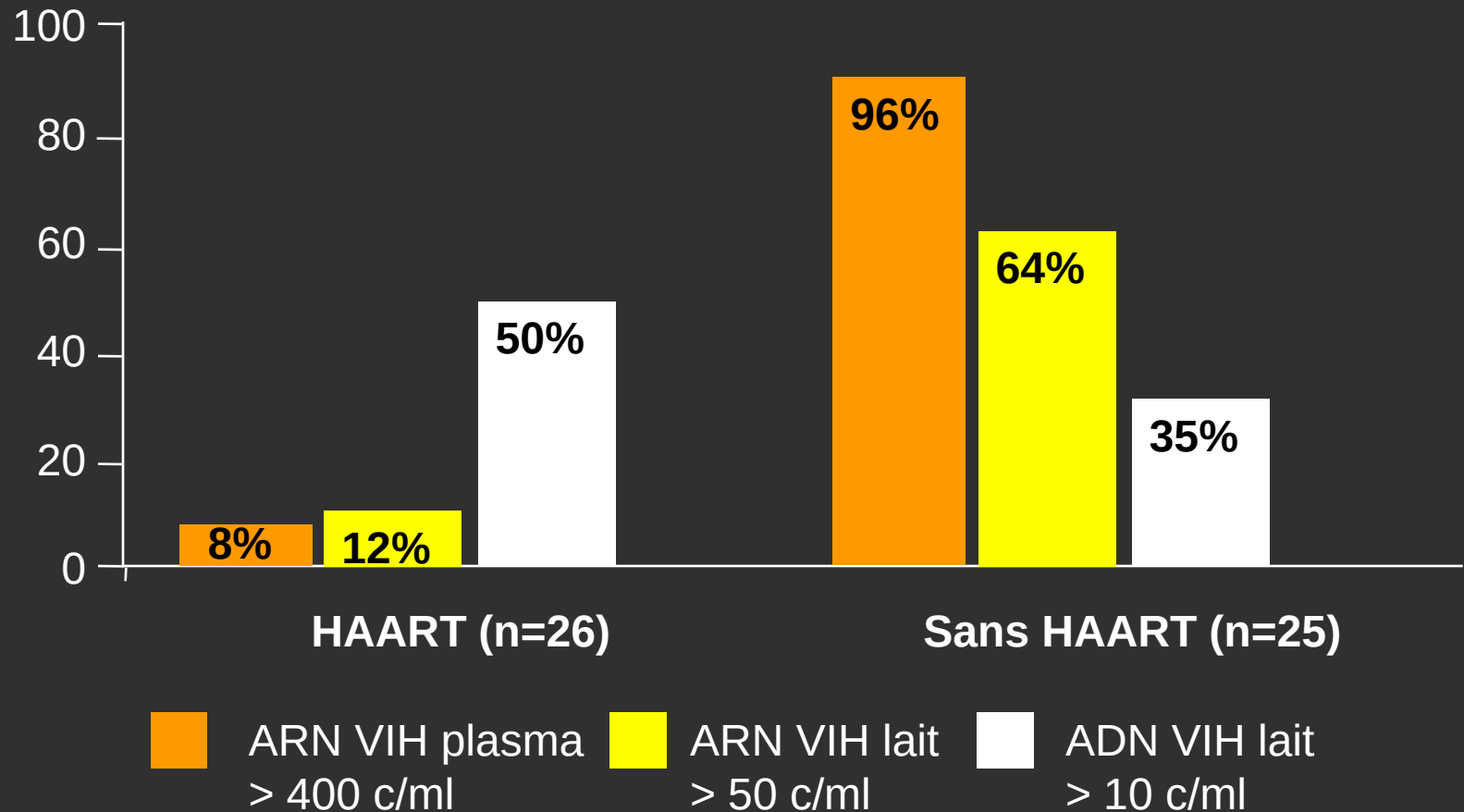
- **Allaitement exclusif au sein pendant 4 à 6 mois suivi d'un sevrage rapide**
- **Traitement de la mère par des ARV pendant la durée de l'allaitement maternel**
- **Prophylaxie post-exposition de l'enfant allaité au sein**
- **Traitement ARV de la mère et de l'enfant**

Prophylaxie de la PTME par trithérapie maternelle courte



Dans les essais randomisés, toutes les femmes ayant CD4 <200 reçoivent HAART, les femmes ayant CD4 >200 ou 200-500 sont randomisées

Persistance d'ADN VIH proviral dans le lait maternel chez des patientes sous trithérapie (à M2 ou M5)



PROMISE-PEP: Prophylaxie Peri Exposition

