INFECTION PAR LE VIH-1 DE L'ENFANT DANS LES PAYS AFRICAINS

P. VAZ, N. ELENGA, P. FASSINOU, P. MSELLATI, J. NICOLAS, S. BLANCHE

Med Trop 2003 ; **63** : 465-472

RESUME • L'infection par le VIH chez l'enfant est de pronostic catastrophique dans les pays pauvres, avec plus de 50% de mortalité avant deux ans. Dans l'attente de programmes nationaux de prévention de la transmission mère-enfant à très large échelle, l'Organisation Mondiale de la Santé estime que 1500 enfants sont infectés chaque jour dans le monde. Une meilleure connaissance des causes de morbidité précoce devrait permettre une diminution substantielle de la mortalité, dans l'attente de l'utilisation des antirétroviraux dont les premières expériences chez l'enfant en pays pauvres se revèlent extrêmement prometteuses.

MOTS-CLES • VIH - Sida - Enfant - Afrique - Mortalité - Morbidité - Traitement.

HIV-1 INFECTION IN CHILDREN LIVING IN AFRICAN COUNTRIES

ABSTRACT • The prognosis of HIV infection is dramatic for children living in poor countries. Over 50% die within two years. The World Health Organization has estimated that 1500 children will be infected daily until large-scale national programs for prevention of mother-to-child transmission are implemented. A better understanding of the causes underlying early morbidity could lead to a substantial reduction in mortality pending use of antiretroviral drugs which have demonstrated promising results in preliminary tests on children in poor countries.

KEY WORDS • HIV - AIDS - Children - Africa - Mortality - Morbidity - Treatment.

L'OMS estime à plus de 1500 le nombre d'enfants infectés chaque jour par le VIH-1 dans le monde. Quasiment tous ces enfants naissent dans des pays pauvres de forte endémie où la prophylaxie de la transmission mère-enfant sera longue à être mise en place à large échelle et de façon aussi efficace que dans les pays industrialisés (revue in 1) (Fig. 1). Le risque d'infection nosocomiale - accidentelle ou transfusionnelle - ne doit pas non plus être négligé (2), de même que la transmission sexuelle notamment après agression (3). Le fossé entre pays pauvres et pays riches s'est encore creusé dans ce domaine depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales, qui ont radicalement transformé le pronostic de la maladie pour ceux qui en bénéficient. Dans un pays de forte endémie, la mortalité induite par le VIH est telle qu'elle a un impact significatif sur la mortalité infantile globale, faisant perdre le gain d'espérance de vie issu des programmes de santé des 30 dernières années. Indépendamment de l'infection à VIH elle-même, la perte d'un ou des deux parents du SIDA représente pour les enfants une vulnérabilité sociale mais aussi médicale importante (4, 5).

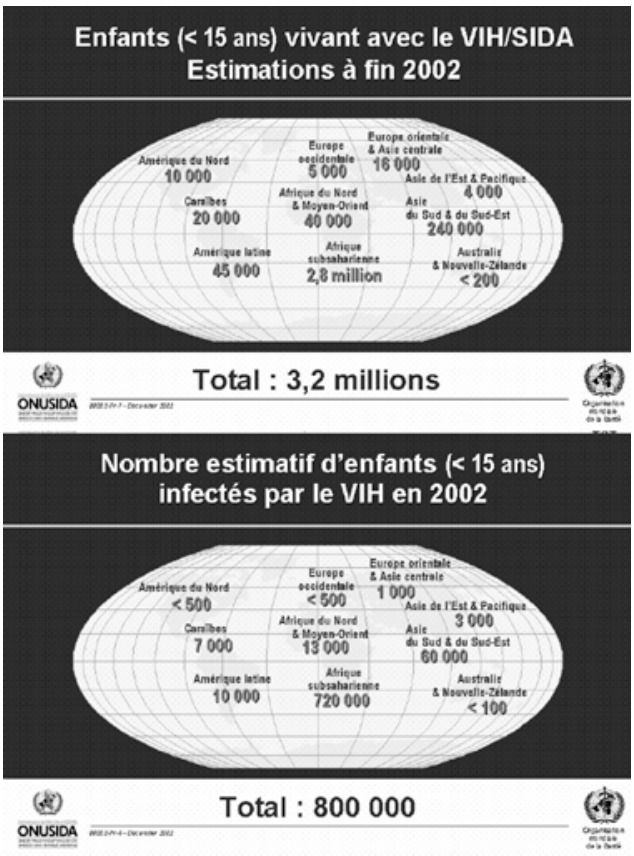

Figure 1 - Epidémiologie mondiale de l'infection par le VIH-1 chez l'enfant. Source OMS.

• *Travail du Service de Pédiatrie (P.V., Docteur en médecine), Hôpital Central de Maputo, Mozambique, du Programme Enfant Yopougon - Pacci Abidjan (N.E., Docteur en médecine), Côte d'Ivoire, du Service de Pédiatrie (P.N., Docteur en médecine), CHU Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire, de l'UMR D151 (P.M., Docteur en médecine), Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Université de Provence, Marseille, France, de l'Hôpital A. de Villeneuve (J.N., Docteur en médecine), Montpellier, France et de l'Hôpital Necker-Enfants Malades (S.B., Professeur de médecine), Paris, France.*

• *Correspondance : S. BLANCHE, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15 • Fax : 01 44 49 48 18 • E-mail : blanche@necker.fr ou stephane.blanche@nck.ap-hop.paris.fr •*

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION

Le passage placentaire des IgG rend impossible l'utilisation des tests sérologiques classiques jusqu'à 15-18 mois. La détection d'IgM et d'IgA anti-VIH-1, largement étudiée dans les années 80, s'est vite révélée décevante avec un manque manifeste de sensibilité et de spécificité. Dans les pays industrialisés et dans quelques centres universitaires ou de recherche de pays pauvres, le recours aux techniques d'identification de l'ADN mais surtout de l'ARN viral par PCR ont vite résolu le problème (revue in 6). En l'absence de risque de contamination post-natale par allaitement, ces techniques permettent d'identifier 1/3 des enfants infectés dès la naissance (correspondant aux contaminations in utero), les 2/3 restant étant identifiés secondairement en règle jusqu'à 3 mois, exceptionnellement entre 3 et 6 mois. Le calendrier empirique de réalisation de ces tests préconise ainsi - chez des enfants non allaités et en l'absence de limitation à l'accès au test - une recherche à la naissance, à un mois, à trois mois et à six mois de vie. Deux points sont importants à signaler :

- en cas d'allaitement maternel, le risque d'infection durera tant que dure l'allaitement, même si le risque est maximum dans les premières semaines ;
- les tests commerciaux de mesure de l'ARN plasmatique n'ont pas toujours la même sensibilité sur les différentes souches de virus autres que celles du groupe B.

L'épidémiologie moléculaire se complexifiant avec le temps, surtout dans les pays africains, il importe de valider le test choisi sur la majorité des souches en circulation dans le pays avant de le mettre en place. En cas d'accès restreint à ce type de test, beaucoup d'équipes travaillant en pays pauvres proposent un test à un mois et à six mois, mais il faudra tenir compte de la perte de chance que représente un diagnostic retardé quand les antirétroviraux seront disponibles. De plus, une infection après six mois de vie reste possible, tant que dure l'allaitement. Des alternatives potentiellement moins coûteuses, basées sur la détection de protéines virales circulantes (antigène p24) sont aujourd'hui pratiquement abandonnées car de médiocre sensibilité. Une réduction drastique des coûts des techniques de biologie moléculaire représente un espoir d'accès élargi au diagnostic précoce. La technique de PCR dite temps réel, par exemple, actuellement en place dans plusieurs centres africains, diminue environ d'un facteur dix le coût de la détection et de la quantification de l'ARN viral plasmatique.

Tableau I - Diagnostic clinique de l'infection par le VIH-1 de l'enfant. Principaux symptômes constatés chez 54 enfants infectés par le VIH-1, en comparaison avec 347 enfants non infectés (d'après (7)).

	Risque relatif (intervalle de confiance)	Age médian à la survenue du symptôme (mois)
Candidose orale	12.7 (6.5-24.8)	11.8
Parotidite chronique	11.1 (4.0-30.8)	24
Hépatomégalie	6.6 (4.1-10.4)	11.9
Dermatose diffuse	6.5 (4.0-10.6)	12.4
Fièvre persistante	5.9 (2.8-12.1)	20.8
Diarrhée chronique	5.4 (3.3-8.8)	18
Splénomégalie	4.3 (2.6-7.2)	6.1
Polyadénopathie	3.5 (2.5-5.0)	9.7
Pneumonie	3.0 (1.9-4.8)	14.9
Retard staturo-pondéral	2.8 (2.0-3.9)	9.5

Tableau II - Constatations autopsiques pulmonaires chez 180 enfants infectés par le VIH-1 et décédés de maladie respiratoire (d'après (11)).

Etiologie	0-5 mois n = 76	6-17 mois n = 54	>18 mois n = 50
Pneumonie bactérienne	18	30	26
Pneumonie à *Pneumocystis carinii*	39	8	5
Tuberculose	11	11	10
CMV	32	7	1
Rougeole	1	1	1
Poumon de choc	11	6	7
Pneumopathie interstitielle lymphoïde	2	2	5

Pour l'immense majorité des centres qui n'ont pas accès à ces méthodes, le diagnostic avant 18 mois reste problématique. Il repose sur une combinaison de constatations cliniques et biologiques dont aucune n'est spécifique et qui ne produiront donc qu'un faisceau d'arguments pour une probabilité diagnostique. Sur le plan clinique, lorsque l'infection est lentement évolutive, le diagnostic sera évoqué dans les premières semaines ou mois de vie sur la constatation d'adénopathies diffuses, d'infections digestives, ORL, respiratoires ou muqueuses (candidose buccale), qui témoignent de la présence d'un déficit immunitaire. La fréquence relative et le délai de survenue de ce type de symptômes chez des enfants infectés ou non par le VIH-1 dans une étude réalisée au Rwanda (7) est résumée tableau I. Plusieurs études similaires font les mêmes constatations (Tableau II) (8-11). Dans toutes ces études, de nombreux symptômes sont plus fréquemment observés chez les enfants infectés. Toutefois, tous ont une date médiane de survenue tardive, pour la plupart après 12 mois. Bien que la valeur prédictive diagnostique d'une association de symptômes ne soit pas évaluée, il est clair qu'un enfant présentant une polyadénopathie, une hépatosplénomégalie, une mycose buccale et ayant présenté plusieurs infections ORL, bronchiques et/ou digestives, a une quasi certitude d'être infecté par le VIH-1. De façon plus précise, une symptomatologie de « primo-infection » après contamination post-natale a été décrite chez des enfants allaités dont l'isolement du virus s'était positivé après un mois et demi de vie. Les trois principaux symptômes étaient une angine fébrile (improprement définie comme « syndrome mononucléosique »), une polyadénopathie et une candidose orale, ces symptôme survenant entre 1 mois et demi et un an (6 mois en médiane) (11). Sur le plan biologique, aucune étude n'a évalué la valeur diagnostique de perturbations de paramètres biologiques usuels. Dans notre expérience, une plasmocytose, une hyperprotidémie, une élévation des transaminases hépatiques - là encore non spécifiques - sont

souvent constatées chez l'enfant infecté par le VIH-1, dès les premiers symptômes cliniques. Le diagnostic de certitude ne pourra toutefois être basé que sur la sérologie après 15 à 18 mois. Malheureusement, une proportion importante d'enfants développe bien avant cette échéance une forme rapidement évolutive de la maladie et décèdent d'infection sévère avant que le diagnostic n'ait pu être porté avec certitude. Si le retard au diagnostic n'est pas délétère pour un enfant dont l'évolution de la maladie se fait sur plusieurs années, l'accès à un diagnostic précoce et à une prise en charge spécifique pour les autres reste un problème majeur.

PROFIL EVOLUTIF DE LA MALADIE DE L'ENFANT

En l'absence de traitement antirétroviral, la maladie de l'enfant vivant dans les pays industrialisés se caractérise par une évolution bimodale : environ 15 % des enfants développent dans les premiers mois de vie un déficit immunitaire sévère souvent associé à une encéphalopathie spécifique. Si la mortalité de ce premier groupe d'enfants est élevée dans les premières années de vie, la grande majorité des enfants ont en fait une infection d'évolution lente, proche de ce qui est observé chez l'adulte. Cette « bimodalité » est liée principalement - mais pas uniquement - au moment de la contamination (les contaminations in utero sont plus souvent associées à une évolution défavorable), à la présence d'une co-infection par le CMV, et au degré d'avancement de la maladie maternelle. Point important, l'encéphalopathie spécifique concerne aussi bien les enfants d'origine européenne qu'africaine, qui représentent en France plus de la moitié des enfants infectés et dont l'évolution générale de la maladie, dans des conditions identiques d'accès aux soins, n'est pas différente.

La maladie de l'enfant vivant dans les pays pauvres se caractérise d'abord par une très forte mortalité précoce. Dans une étude menée au Malawi, 89 % des enfants infectés étaient décédés à 3 ans (8). Cette analyse n'incluait pas tous les enfants dans le suivi et il est possible que l'évaluation de la mortalité ait été majorée. Dans deux études prospectives a priori sans biais de suivi menées au Rwanda et en Côte d'Ivoire, environ 50 % des enfants étaient décédés à 18-24 mois, la courbe de mortalité s'atténuant ensuite, suggérant - comme dans les cohortes des pays industrialisés - un profil évolutif bimodal (7, 12). Dans ces études, les facteurs de risque les plus souvent cités associés à un décès précoce sont la précocité du diagnostic, la précocité des symptômes, la dénutrition, la gravité de l'infection maternelle. Les causes du décès lui-même sont souvent inconnues, mais des études convergentes estiment que les infections respiratoires sont de loin la première source de mortalité. Elles représenteraient ainsi de 50 à 90 % des causes de décès dans plusieurs études d'autopsies d'enfants infectés par le VIH-1 (13-16). Cette forte mortalité précoce explique sans doute pourquoi l'encéphalopathie n'est jamais signalée dans le descriptif des symptômes présentés par les enfants infectés. Pour les enfants vivant dans les pays industrialisés, les premiers symptômes neurologiques sont en général assez discrets sous la forme d'une hypertonie pyramidale et ne sont souvent repérés qu'entre 6 et 12 mois. Le VIH-2 est très rarement transmis à l'enfant, même en l'absence de prophylaxie. Le cas échéant, la maladie de l'enfant - comme chez l'adulte - a un potentiel évolutif beaucoup plus lent.

MORBIDITE INFECTIEUSE

L'essentiel de la morbidité et de la mortalité est d'origine infectieuse, secondaire au déficit immunitaire induit par le VIH-1. La maturation du système immunitaire des premières années de vie doit être prise en compte dans l'analyse du risque infectieux, parallèlement au rôle propre du VIH-1. Certains germes peuvent être ainsi beaucoup plus pathogènes chez le nourrisson que chez le grand enfant. Si certains germes dit opportunistes ne s'observent que chez les enfants infectés par le VIH-1 et présentant un déficit immunitaire profond, une morbidité importante, à tous les stades de la maladie, est liée à des pathogènes usuels. La morbidité qu'ils induisent - à quelques exceptions près - est plus fréquente, plus prolongée et/ou plus sévère que celle observée chez les enfants non infectés par le VIH-1. Cet impact négatif du VIH-1 sur des pathologies courantes reste en fait controversé pour la malaria (17, 18), la tuberculose (19, 20), la rougeole (21). En plus des perturbations immunitaires induites par le VIH-1, d'autres facteurs susceptibles de compliquer l'évolution « naturelle » de l'infection peuvent être évoqués tels que comorbidité ou dénutrition (revue in 22).

Infections respiratoires

Elles sont donc, de loin, la première cause de mortalité et il est important d'en connaître les étiologies selon l'âge. Deux sources d'informations complémentaires sont disponibles : les études autopsiques où la plupart des bactéries ne peuvent pas être identifiées (Tableau II) et les études microbiologiques sur les enfants hospitalisés. Ces dernières sont rarement basées sur des prélèvements bronchiques mais plutôt sur des hémocultures ou des prélèvements « périphériques » tels que l'expectoration ou les sécrétions nasopharyngées. Ces études sont donc limitées par la médiocre sensibilité de ces méthodes non invasives.

La plupart des études autopsiques s'accordent sur le rôle important du *Pneumocystis carinii* dans la première année de vie (13, 15, 16). A l'exception d'une étude (14), celui-ci est identifié comme la cause du décès dans 20 % à 30 % des cas mais ce pourcentage atteint 50 % pour les enfants décédés avant un an. Des études cliniques identifient aussi le Pneumocystis chez des enfants ayant une symptomatologie respiratoire, mais le diagnostic est souvent seulement porté par les techniques d'immunofluorescence sur sécrétions nasopharyngées dont on sait l'imparfaite spécificité et sensibilité. Ainsi, *Pneumocystis carinii* représente environ 10 % des causes de pneumopathie dans deux études observationnelles sud-africaines où les moyens diagnostiques étaient relativement agressifs (23, 24). La sémiologie de la pneumocystose dans le contexte africain n'est pas différente de celle observée dans les pays industrialisés. Le jeune âge,

des signes cliniques et radiologiques bilatéraux, une fièvre moins élevée les distinguent des pneumopathies bactériennes (25).

A l'évidence, les pneumopathies bactériennes ont une place majeure à côté de *Pneumocystis carinii.* Dans les différentes études disponibles (23, 24, 26, 27), le pneumocoque représente environ la moitié des bactéries identifiées qu'il s'agisse des hémocultures ou des prélèvements périphériques (avec quelques discordances sur l'incidence du pneumocoque pour ces derniers (23)). En analysant plus de 200 cas de pneumococcies sévères observées en Afrique du Sud chez l'enfant entre 97 et 99, il apparaît que les enfants infectés par le VIH-1 sont sur-représentés (plus de 40 fois) et présentent une symptomatologie différente : l'infection est plus souvent associée à une atteinte méningée, mais au contraire moins souvent associée à un choc septique (27). Globalement, toutefois, la mortalité ne semble pas différente entre les enfants infectés ou non par le VIH-1.

La tuberculose est peut-être moins fréquente que généralement craint (28). Dans une des études autopsiques, celle-ci était évoquée *pre mortem* pour 14 des 33 enfants, mais identifiée dans seulement 1 cas (14). Dans l'étude portant sur plus de 260 enfants décédés de maladie respiratoire, la tuberculose était la seule pathologie observée avec la même fréquence (environ 20 %) chez les enfants infectés et non infectés (13). Comme déjà rappelé, beaucoup d'arguments plaident tout de même pour une évolution plus sévère et une plus grande difficulté de traitement chez les enfants infectés par le VIH-1 (19, 20, 28).

Les infections virales sont aussi impliquées dans ces pneumopathies. Le CMV était ainsi identifié comme deuxième cause de pneumopathie chez l'enfant de moins de 6 mois (avec les limites déjà évoquées sur le biais que représente l'identification d'un germe à l'autopsie en terme d'incidence comparative). Il est probable qu'il s'agisse là d'une infection de type opportuniste chez des enfants présentant un déficit immunitaire sévère (13-16). A l'inverse, la rougeole concerne aussi des enfants n'ayant pas de déficit important de l'immunité cellulaire. La sémiologie et la gravité de la rougeole chez l'enfant infecté par le VIH-1 a fait l'objet d'analyses discordantes. La plus récente ne suggère pas de différence de gravité y compris chez des enfants non vaccinés au préalable (21).

Infections digestives

Elles représentent l'autre source de morbidité majeure. Environ 10 % des causes de décès dans les études d'autopsies sus-citées, mais 30 à 40 % des causes d'hospitalisation sont liées aux infections digestives. Les germes identifiés sont dans l'ensemble identiques à ceux des enfants non infectés par le VIH-1, mais les conséquences cliniques sont plus sévères. Dans une étude zambienne, les deux parasites les plus fréquemment isolés étaient l'ascaris et le cryptosporidium. Ce dernier était plus fréquent chez les enfants infectés par le VIH-1 (14 % vs 6 %), surtout s'ils présentaient une diarrhée persistante (20 % vs 1 %) (29-33).

Autres types d'infection

Potentiellement, tous les organes sont susceptibles d'être concernés par un risque d'infection plus élevé et plus sévère. Les infections cutanées (34, 35), ORL (36), ophtalmologiques (37) et neurologiques (38), ont ainsi fait l'objet de descriptions spécifiques, moins détaillées toutefois que celles dont on dispose pour les infections respiratoires et digestives.

MALNUTRITION

Depuis le début de l'épidémie, l'amaigrissement et la cachexie sont reconnus chez les adultes et les enfants comme éléments déterminants pour le diagnostic de l'infection à VIH et comme facteurs de risque de décès à court terme. Le déficit pondéral chez les bébés nés de mère séropositive pour le VIH n'est pas significatif à la naissance (39), mais un retard de croissance peut survenir dès les premiers mois dans les formes précoces de la maladie, le plus souvent associé à des polyadénopathies, une candidose buccale et des complications pulmonaires, pouvant entraîner le décès. Il peut débuter un peu plus tard, après le 5e mois, aboutissant rapidement à un marasme sévère résistant aux tentatives de renutrition. Se forme alors un cercle vicieux entre la malnutrition, le déficit immunitaire, les infections secondaires et les troubles digestifs prolongés, aboutissant au décès.

Plusieurs études dans différents pays d'Afrique de l'Ouest et du Sud confirment ces constatations. Une étude tanzanienne (40) montre par exemple que la prévalence des malnutritions chez les enfants infectés par le VIH est beaucoup plus importante que chez les non infectés (38, 2 % vs 16 %). La séroprévalence pour le VIH chez des enfants gravement malnutris varie de 13, 8 % au Burkina (41) à 38, 1 % en Tanzanie (42), voire à 54 % en Zambie (33). Le marasme est plus souvent observé chez les enfants infectés (38, 2 %)

Figure 2 - Sarcome de Kaposi ganglionnaire.

Figure 3 - Pneumopathie interstitielle lymphoïde.

que lekwashiorkor (12, 3 %,) ou la forme mixte (12, 3 %) (42). Ces malnutritions résistent aux tentatives de réhabilitation nutritionnelle et sont prédictives de décès à court terme.

D'autres études chez l'adulte et chez l'enfant infecté par le VIH (43-45) suggèrent que les carences en micronutriments, (vitamines A et E et sels minéraux - zinc, sélénium-) contribueraient à accroître les effets du déficit immunitaire.

Les programmes nutritionnels seraient sans doute plus efficaces s'ils étaient institués avant la dégradation du poids et de la taille chez les enfants nés de mère séropositive ou à risque (46). Ils pourraient comporter une surveillance régulière des différents indices de croissance, une supplémentation en calories, vitamines et sels minéraux, chez les mères allaitantes et chez leur nourrisson, un traitement intensif et adapté des épisodes digestifs, avec, si possible, la pose d'une sonde naso-gastrique, en cas de refus alimentaire ou d'absence de récupération (47).

Mais l'expérience des pays industrialisés montre toutefois que seule la mise sous multithérapie antirétrovirale permettra une réelle maîtrise de ces phénomènes et un rattrapage très rapide d'une vitesse de croissance normale.

PATHOLOGIE TUMORALE

La pathologie tumorale est aussi plus élevée chez l'enfant infecté par le VIH-1. Celle-ci est aussi directement liée aux co-infections par l'EBV et le HHV8 dont le pouvoir pathogène s'exerce en synergie avec celui du HIV-1, par l'intermédiaire du déficit immunitaire (48-51). Dans une étude ougandaise, le risque de lymphome de Burkitt est ainsi 7, 5 fois plus élevé chez l'enfant infecté par le VIH-1. Dans une étude tanzanienne, le sarcome de Kaposi lié au virus HHV-8, est près de 100 fois plus souvent observé dans ce contexte, plus particulièrement chez l'enfant de moins de 5 ans (50) (Fig. 2). Quinze pour cent des enfants infectés par le VIH-1 en Tanzanie ont une sérologie HHV-8 positive (49). Le sarcome de Kaposi peut se présenter sous la forme de classiques nodules cutanés violacés, mais aussi par des adénopathies ou diverses atteintes viscérales sans signe cutané. L'incidence de cette pathologie a été moins bien étudiée dans d'autres régions et semble moins fréquente en Afrique de l'Ouest.

La pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP) est une entité souvent observée chez l'enfant infecté par le VIH-1, en règle après 2 à 3 ans d'âge. Elle correspond à un infiltrat de l'interstitium par une prolifération lymphocytaire T polyclonale d'étiologie encore incomprise. Un lien avec l'EBV a été suggéré, mais de réelles LIP ont été observées chez des enfants n'ayant pas rencontré ce virus. Le phénomène est souvent asymptomatique, de découverte fortuite devant une image de miliaire interstitielle bilatérale, parfois intense (Fig. 3). Elle est souvent associée à une organomégalie importante (lymphadénopathie, hépatosplénomégalie et surtout parotidite persistante). Des signes d'insuffisance respiratoire (distension thoracique, dyspnée, cyanose, hippocratisme digital) peuvent être observés après plusieurs années d'évolution. La principale complication est la surinfection à pyogène particulièrement fréquente.

EVALUATION PREDICTIVE DE LA MALADIE

Dans les pays industrialisés, l'évaluation prédictive de la maladie est basée sur le taux de lymphocytes CD4 circulants et, dans une moindre mesure, sur le degré de réplication virale plasmatique. Comme pour les tests diagnostiques, beaucoup de centres des pays en développement n'y ont pas accès, ou de façon parcimonieuse. Leur évaluation prédictive en milieu africain reste toutefois à établir : ce n'est que très récemment que celle-ci a pu être déterminée en fonction de l'âge avec précision pour les enfants vivant dans les pays industrialisés, et l'extrapolation à une maladie globalement beaucoup plus sévère reste à évaluer. Dans l'attente de la diffusion de tests à bas prix, il n'est pas simple de faire une évaluation prédictive chez un enfant peu ou asymptomatique. Il faut certainement distinguer le nourrisson de moins de 12-18 mois et l'enfant plus grand. Dans le premier cas, la mortalité est extrême puisque - en l'absence de traitement - plus de 50 % d'enfants vont décéder précocement. L'enfant peut être totalement asymptomatique et décéder 2 à 3 jours plus tard d'une infection disséminée à pneumocoque ou d'une pneumocystose. Le caractère asymptomatique d'une proportion importante d'enfants avant le décès était mentionné dans une des études autopsiques. Ceci n'est toutefois pas toujours le cas et certains symptômes ou circonstances diagnostiques ont été déjà signalés comme prédictifs d'un décès précoce (voir chapitre « Profil évolutif de la maladie »). En l'état actuel, on voit toutefois mal comment des mesures thérapeutiques, quelles qu'elles soient, pourraient être appliquées de façon sélective devant une telle mortalité. La situation est certainement différente chez l'enfant plus grand, peu ou asymptomatique, chez qui le risque de morbidité sévère n'est plus aussi imminent. En l'absence de possibilité de mesure des CD4, la constatation d'un ralentissement de la courbe de croissance est un signe prédictif de l'évolution vers le SIDA (52, 53).

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE ANTI-INFECTIEUSE

Beaucoup des infections décrites, y compris celles associées à une forte mortalité, sont accessibles à un traitement antibiotique simple sous réserve que l'enfant ait accès au système de santé et que l'antibiotique soit disponible. Les recommandations dépendront des disponibilités locales. L'approche préventive des infections les plus fréquentes et/ou les plus menaçantes est essentielle dans ce contexte. Aucune donnée d'efficacité n'est actuellement disponible chez l'enfant et l'attitude est actuellement largement extrapolée des enseignements issus de la médecine adulte. Il existe un consensus vis-à-vis du maintien du programme élargi de vaccination y compris le BCG, mais l'efficacité vaccinale chez l'enfant immunodéprimé est moindre comme cela a pu être formellement démontré pour *Haemophilus influenzae* (54). Cette moindre efficacité a été aussi suggérée pour le vaccin rougeoleux sur la comparaison des titres d'anticorps anti-rougeole chez des enfants infectés ou non par le VIH-1 vivant en pays industrialisé. Toutefois, les résultats impressionnants d'une campagne récente de vaccination en Afrique australe atténuent la signification de ces constatations (55). L'intérêt du vaccin pneumococcique polysaccharidique n'a pas encore été évalué chez l'enfant africain. Des études sont en cours pour apprécier l'intérêt du vaccin pneumococcique conjugué. La place d'une prophylaxie antibiotique continue n'est pas définitivement établie. Des recommandations officielles de l'OMS concernant le cotrimoxazole ont été publiées à la suite des résultats obtenus chez l'adulte (revue in 56) mais l'efficacité en pédiatrie n'a pas été formellement démontrée en contexte africain, alors qu'elle l'est parfaitement dans les pays industrialisés. Cette prophylaxie réduit le risque d'infection à *Pneumocystis carinii* mais diminue aussi l'incidence de nombreuses infections bactériennes dont les germes sont sensibles ou partiellement sensibles à cet antibiotique. De façon surprenante, un article récent suggère que l'isolement du *Pneumocystis carinii* est aussi fréquent chez les enfants recevant une prophylaxie que chez ceux qui n'en recevaient pas (57). Les conclusions pessimistes de l'article doivent être tempérées par le problème de la spécificité du diagnostic d'infection à *Pneumocystis carinii* par immunofluorescence seule. De plus une importante réduction de la mortalité était observée chez les enfants sous prophylaxie. La fréquence des résistances bactériennes à cette molécule pourrait augmenter rapidement, la rendant moins attractive que par le passé. Ainsi, dans plusieurs analyses récentes, environ 20 % des souches de pneumocoque étaient résistantes au cotrimoxazole (57-60). Ces considérations négatives ne justifient pas à ce jour de se passer de cette prophylaxie mais en suggèrent ses possibles limites. Une approche complémentaire concerne l'amélioration du statut nutritionnel notamment par une supplémentation en vitamine A ou autres vitamines et oligo-éléments, mais les résultats de ce type de supplémentation dans le contexte de l'infection par le VIH-1 sont encore discordants (61).

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Son utilisation sous forme de « trithérapie » a débuté dans les pays industrialisés dès 1996, en même temps que pour l'adulte. Les résultats globaux sur la réduction de la mortalité des enfants ont pu être mesurés à large échelle dans plusieurs pays et s'avèrent tout à fait exceptionnels. Ainsi, dans la cohorte française où la mortalité des enfants était avant traitement de 3 % par an, une quasi disparition de la mortalité est observée depuis 1996. Cette baisse de la mortalité concerne tous les enfants, quel que soit l'âge auquel ils ont pu bénéficier du traitement et quelle qu'ait été leur situation clinique ou immunologique. Fait remarquable, aucun des enfants nés après 1998 et suivis dans le cadre de cette cohorte n'est décédé. La situation clinique des enfants traités se stabilise, la croissance staturo-pondérale se normalise et la morbidité infectieuse diminue considérablement. Sans minimiser les difficultés notamment d'ordre psychologique à l'adolescence, l'infection par le VIH-1 est actuellement transformée en une situation pathologique chronique stable, compatible avec un développement physique et intellectuel harmonieux. Les effets secondaires des traitements notamment les troubles lipidiques ne sont pas négligeables, mais ils ne concernent encore qu'une minorité d'enfants.

De nombreuses études ont pu démontrer que ces traitements - indépendamment de leur coût - étaient réalisables dans un contexte africain (revue in 62). Sous réserve de certaines règles d'organisation de la prescription, l'adhérence

Encadré

Prise en charge des enfants infectés par le VIH (hors antirétroviraux)

- **Surveillance et prise en charge nutritionnelle**
  - Soutien à l'allaitement maternel exclusif ou allaitement artificiel
  - Surveillance des indices anthropométriques, courbe poids/âge
  - Supplémentation protéino-calorique
  - Prévention et traitement des anémies (fer, acide folique, déparasitage)
  - Prévention et traitement des diarrhées et déshydratation (SRO)
  - Apports vitaminiques : Vit. A : 50 000 UI à 1 et 3 mois, 100 000UI à 6 et 9 mois, 200 000 UI à 12 et 15 mois
- **Dépistage des premiers symptômes**
  - Mise précoce sous cotrimoxazole : 6-30 mg/Kg
  - Traitement des candidoses par bicarbonate, nystatine, amphotéricine B per os ou kétoconazole
  - Traitement des infections bactériennes et parasitaires
  - Prévention et traitement de la tuberculose si infection dépistée dans l'entourage ou chez l'enfant
- **Vaccinations**
  - Maintien du calendrier PEV
  - BCG selon la prévalence de la tuberculose
  - Vaccin rougeoleux selon l'état nutritionnel
  - Si possible, vaccin pneumococcique
- **Accompagnement psychosocial des parents**
  - Dépistage volontaire
  - Ecoute et soutien pour l'information de la famille (père, enfant lui-même, autres enfants)
  - Respect de la confidentialité
  - Prise en charge médicale et nutritionnelle de la mère et du père, s'il le désire.
  - Soutien social

au traitement, sa tolérance et surtout son efficacité, sont proches de ce qui est observé dans les pays industrialisés. L'expérience chez l'enfant est encore limitée mais prometteuse. Plusieurs analyses préliminaires montrent, comme pour l'adulte, une faisabilité et une efficacité comparables. Ainsi, dans une étude encore non publiée réalisée à Abidjan (Côte d'Ivoire) pour plus d'une centaine d'enfants, le traitement était associé à une réduction nette de la morbidité infectieuse pulmonaire et digestive et à une reprise de poids significative. La mortalité à un an - bien que difficile à évaluer de façon non comparative - pouvait être jugée comme remarquablement faible pour ce groupe d'enfants, à un stade avancé de la maladie au moment du traitement. La tolérance était conforme à ce qui pouvait être attendu. Le risque d'émergence des résistances à travers une prescription mal encadrée est un risque majeur qu'il ne faut ni minimiser, ni exagérer. Il faut reconnaître toutefois que ces expériences préliminaires concernent des centres assez privilégiés en termes de structures et de moyens. La mise en place à large échelle des traitements antirétroviraux posera de difficiles problèmes de disponibilité des infrastructures sanitaires, déjà saturées et/ou défaillantes dans de nombreux pays. En attendant, les recommandations concernant les aspects préventifs et nutritionnels doivent être appliquées le plus largement possible (voir encadré).

CONCLUSION

L'infection de l'enfant par le VIH-1 reste une pathologie à pronostic catastrophique dans les pays pauvres. Dans l'attente d'une prophylaxie efficace et étendue de la transmission du VIH-1, l'extrapolation des préventions anti-infectieuses, et surtout des traitements antirétroviraux qui ont transformé la maladie dans les pays où les enfants y ont largement accès, est un défi médical, économique et politique, majeur.

REFERENCES

1 - DABIS F, EKPINI ER - HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet* 2002 ; **359** : 2097-2104.

2 - BRODY S, GISSELQUIST D, POTTERAT JJ, DRUCKER E - Evidence of iatrogenic HIV transmission in children in South Africa. *BJOG* 2003 ; **110** : 450-452.

3 - DONOVAN P - Rape and HIV/AIDS in Rwanda. *Lancet* 2002 ; 360 Suppl : s17-18.

4 - FOSTER G, WILLIAMSON J - A review of current literature on the impact of HIV/AIDS on children in sub-saharan Africa. *AIDS* 2000 ; **14 Suppl 3** : S275-S284.

5 - CRAMPIN AC, FLOYD S, GLYNN JR *et Coll* - The long-term impact of HIV and orphanhood on the mortality and physical well-being of children in rural Malawi. *AIDS* 2003 ; **17** : 389-397.

6 - ANONYME - Diagnostic de l'infection chez le nouveau-né et l'enfant - In « DELFRAISSY JF - Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2002 ». Médecine Sciences, Flammarion ed, Paris, 2002, pp 242-243.

7 - SPIRA R, LEPAGE P, MSELLATI P *et Coll* - Natural history of human immunodeficiency virus type1 infection in children : a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-child hiv-1 transmission study group. *Pediatrics* 1999 ; **104** : e56.

8 - TAHA TE, GRAHAM SM, KUMWENDA NI *et Coll* - Morbidity among human immunodeficiency virus-1-infected and-uninfected african children. *Pediatrics* 2000 ; **106** : e77.

9 - BAKAKI P, KAYITA J, MOURA MACHADO JE *et Coll* - Epidemiologic an clinical features of HIV-infected and HIV-uninfected Ugandan children younger than 18 months. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; **28** : 35-42.

10 - CHEARSKUL S, CHOTPITAYASUNONDH T, SIMONDS RJ *et Coll* - Survival disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Pediatrics* 2002 ; **110** : e25.

11 - ROUET F, ELENGA N, MSELLATI P *et Coll* - Primary HIV-1 infection in african children infected through breastfeeding. *AIDS* 2002 ; **16** : 2303-2309.

12 - DABIS F, ELENGA N, MEDA N *et Coll* - 18-month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001 ; **15** : 771-779.

13 - CHINTU C, MUDENDA V, LUCAS S *et Coll* - Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses : a descriptive necropsy study. *Lancet* 2002 ; **360** : 985-990.

14 - CHAKRABORTY R, PULVER A, PULVER LS *et Coll* - The post-mortem pathology of HIV-1-infected African children. *Ann Trop Paediatr* 2002 ; **22** : 125-131.

15 - LUCAS SB, PEACOCK CS, HOUNNOU A *et Coll* - Disease in children infected with HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire. *BMJ* 1996 ; **312** : 335-338.

16 - ANSARI NA, KOMBE AH, KENYON TA *et Coll* - Pathology and causes of death in a series of human immunodeficiency virus-positive and-negative pediatric referral hospital admissions in Botswana. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; **22** : 43-47.

17 - WITHWORTH JM, MORGAN D, QUIGLEY M *et Coll* - Effect of HIV-1 and increasing immuno suppression on malaria parasitaemia an clinical episodes in adults in rural Uganda : a cohort study. *Lancet* 2000 ; **356** : 1051-1016.

18 - KORENROMP EL, WILLIAMS BG, GOUWS E *et Coll* - Measurement of trends in childhood malaria mortality in Africa : an assessment of progress toward targets based on verbal autopsy. *Lancet Infect Dis* 2003 ; **3** : 349-358.

19 - PALME IB, GUDETTA B, BRUCHFELD J *et Coll* - Impact of HIV-1 infection on clinical presentation treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; **21** : 1053-1061.

20 - CORBETT EL, WATT CJ, WALKER N *et Coll* - The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003 ; **163** : 1009-1021

21 - MOSS WJ, MONZE M, RYON JJ *et Coll* - Prospective study of measles in hospitalized HIV infected and HIV uninfected children in Zambia. *Clin Infect Dis* 2002 ; **35** : 189-196.

22 - CORBETT EL, STEKETEE RW, TER KUILE FO *et Coll* - HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. *Lancet* 2002 ; **359** : 2177-2187.

23 - ZAR HJ, HANSLO D, TANNENBAUM E *et Coll* - Aetiology and outcome of pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children hospitalized in South Africa. *Acta Paediatr* 2001 ; **90** : 119-125.

24 - ZAR HJ, DECHABOON A, HANSLO D *et Coll* - Pneumocystis carinii pneumonia in South African children with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; **19** : 603-607.

25 - GRAHAM SM, MTITIMILA EI, KAMANGA HS *et Coll* - Clinical presentation and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia in Malawian children. *Lancet* 2000 ; **355** : 369-373.

26 - SMYTH A, TONG CY, CARTY H, HART CA - Impact of HIV on mortality from acute lower respiratorytract infection in rural Zambia. *Arch Dis Child* 1997 ; **77** : 227-230.

27 - MADHI SA, PETERSEN K, MADHI A *et Coll* - Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of Streptococcus pneumoniae in South African children. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; **19** : 1141-1147.

28 - KIWANUKA J, GRAHAM SM, COULTER JB *et Coll* - Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children in an HIV-endemic area, Malawi. *Ann Trop Paediatr* 2001 ; **21** : 5-14.

29 - CHINTU C, LUO C, BABOO S *et Coll* - Intestinal parasites in HIV-seropositive Zambian children with diarrhoea. *J Trop Pediatr* 1995 ; **41** : 149-152.

30 - CUNLIFFE NA, GONDWE JS, KIRKWOOD CD *et Coll* - Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet* 2001 ; **358** : 550-555.

31 - JOHNSON S, HENDSON W, CREWE-BROWN H *et Coll* - Effect of human immunodeficiency virus infection on episodes of diarrhea among children in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; **19** : 972-979.

32 - CEGIELSKI JP, ORTEGA YR, MCKEE S et Coll - Cryptosporidium, enterocytozoon, anc cyclospora infections in pediatric and adults patients with diarrhea in Tanzania. *Clin Infect Dis* 1999 ; **28** : 314-321.

33 - AMADI B, KELLY P, MWIYA M *et Coll* - Intestinal and systemic infection, HIV, and mortality in Zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 ; **32** : 550-554.

34 - NABURI AE, LEPPARD B - Herpes zoster and HIV infection in Tanzania. *Int J STD AIDS* 2000 ; **11** : 254-256.

35 - KRAMDIAL P, MOSAM A, DLOVA NC *et Coll* - Disseminated cutaneous histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Cutan Pathol* 2002 ; **29** : 215-25.

36 - NAIDOO S, CHIKTE UM - Noma (cancrum oris) : case report in a 4-year-old HIV-positive South African child. *SADJ* 2000 ; **55** : 683-686.

37 - KESTELYN P, LEPAGE P, KARITA E, VAN DE PERRE P - Ocular manifestations of infection with the human immunodeficiency virus in an African pediatric population. *Ocul Immunol Inflamm* 2000 ; **8** : 263-273.

38 - MADHI SA, MADHI A, PETERSEN K *et Coll* - Impact of human immunodeficiency virus type 1 infection on the epidemiology and outcome of bacterial meningitis in South African children. *Int J Infect Dis* 2001 ; **5** : 119-125.

39 - NICOLAS J - Le SIDA de l'enfant africain. *Med Mal Infect* 1990 ; **20** : 454-458.

40 - KAWO G, KARLSSON K, LYAMUYA E *et Coll* - Prevalence of HIV type 1 infection, associated clinical features and mortality among hospitalized children in Dar es Salaam, Tanzania. *Scand J Infect Dis* 2000 ; **32** : 357-363.

41 - TALLF, PRAZUCK T, LAFAIX CH - Malnutrition sévère au Burkina Faso. *Ann Pediatr* 1994 ; **41** : 230-234.

42 - MGONE CS, MHALU S, SHAO JF *et Coll* - Prevalence of HIV-1 infection and symptomatology of AIDS in severely malnourished children in Dar es Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991 ; **4** : 910-913.

43 - BEAU JP, IMBOUA-COULIBALY L, DESGREES DU LOU A - Impact d'une prise en charge nutritionnelle sur la mortalité d'enfants malnutris infectés ou non par le virus de l'immunodéficience humaine. *Cahiers Sante* 1999 ; **9** :163-167.

44 - BUYS H, HENDRICKS M, ELEY B, HUSSEYG - The role of nutrition and micronutrients in paediatric HIV infection. *SADJ* 2002 ; **57** : 454-456.

45 - DUGGAN C, FAWZI W. micronutrients and child health :studies in international nutrition and HIV infection. *Nutr Rev* 2001 ; **59** : 358-369.

46 - BOBAT R, COOVADIA H, MOODLEY D *et Coll* - Growth in early childhood in a cohort of children born to HIV-1-infected women from Durban, South Africa. *Ann Trop Paediatr* 2001 ; **21** : 203-210.

47 - NICHOLAS SW, LEUNG J, FENNOY I. Guidelines for nutritional support of HIV-infected children. *J Pediatr* 1991 ; **119** : S59-S62.

48 - CHINTU C, ATHALE UH, PATIL PS - Childhood cancers in Zambia before and after the HIV epidemic. *Arch Dis Child* 1995 ; **73** : 100-104.

49 - CHAKRABORTY R, REES G, BOURBOULIA D et Coll - Viral coinfections among African children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2003 ; **36** : 922-924.

50 - AMIR H, KAAYA EE, MANJI KP et Coll - Kaposi's sarcoma before and during a human immunodeficiency virus epidemic in Tanzanian children. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; **20** : 518-521.

51 - NEWTON R, ZIEGLER J, BERAL V *et Coll* - A case-control study of human immunodeficiency virus infection and cancer in adults and children residing in Kampala, Uganda. *Int J Cancer* 2001 ; **92** : 622-627.

52 - LEPAGE P, MSELLATI P, HITIMANA DG *et Coll* - Growth of human immunodeficiency type 1-infected and uninfected children: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda, 1988 to 1993. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; **15** : 479-485.

53 - HENDERSON RA, MIOTTI PG, SAAVEDRA JM *et Coll* - Longitudinal growth during the first 2 years of life in children born to HIV-infected mothers in Malawi, Africa. *Pediatr AIDS HIV Infect* 1996 ; **7** : 91-97.

54 - MADHI SA, PETERSEN K, KHOOSAL M *et Coll* - Reduced effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; **21** : 315-21.

55 - BIELLIK R, MADEMA S, TAOLE A *et Coll* - First 5 years of measles elimination in southern Africa : 1996-2000. *Lancet* 2002 ; **359** : 1564-1568.

56 - DRAY-SPIRA R, LEPAGE P, DABIS F - Prevention of infectious complications of paediatric HIV infection in Africa. *AIDS* 2000 ; **14** : 1091-1099.

57 - MADHI SA, CUTLAND C, ISMAIL K *et Coll* - Ineffectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis and the importance of bacterial and viral coinfections in African children with Pneumocystis carinii pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002 ; **35** : 1120-1126.

58 - MADHI SA, PETERSEN K, MADHI A *et Coll* - Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin Infect Dis* 2000 ; **31** : 170-176.

59 - ECHAVE P, BILLE J, AUDET C *et Coll* - Percentage, bacterial etiology and antibiotic susceptibility of acute respiratory infection and pneumonia among children in rural Senegal. *J Trop Pediatr* 2003 ; **49** : 28-32.

60 - ZAR HJ, HANSLO D, HUSSEY G - The impact of HIV infection and trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on bacterial isolates from children with community-acquired pneumonia in South Africa. *J Trop Pediatr* 2003 ; **49** : 78-83.

61 - FAWZI WW, MSAMANGA GI, HUNTER D *et Coll* - Randomized trial of vitamin supplements in relation to transmission of HIV-1 through breastfeeding and early child mortality. *AIDS* 2002 ; **16** : 1935-1944.

62 - REYNOLDS SJ, BARTLETT JG, QUINN TC *et Coll* - Antiretroviral therapy where resources are limited. *N Engl J Med* 2003 ; **348** : 1806-1809.