TRANSMISSION DU VIH-1 DE LA MERE A L'ENFANT ET SA PREVENTION

S. LE CŒUR, S. KANSHANA, G. JOURDAIN

Med Trop 2003 ; **63** : 381-390

RESUME • La transmission mère-enfant du VIH-1 peut se faire soit pendant la grossesse, soit au cours du travail et de l'accouchement, soit au cours de l'allaitement. Schématiquement, en l'absence de traitement préventif, environ 35 % des enfants sont infectés dont 10 % pendant la grossesse, 15 % pendant le travail et environ 10 % pendant l'allaitement. Dès 1994, l'étude PACTG 076-ANRS 024 a démontré l'efficacité remarquable de l'AZT pour réduire la transmission mère-enfant du VIH de 26 % à 8 % chez des femmes n'allaitant pas leurs enfants. Depuis, dans la majorité des pays industrialisés, des traitements préventifs par AZT ou des thérapies multiples sont proposés aux femmes enceintes séropositives, réduisant la transmission à moins de 3 %. En revanche, dans les pays en voie de développement où surviennent la majorité des transmissions périnatales, ces traitements préventifs sont plus difficiles à mettre en oeuvre. Des traitements par AZT abrégés ou bien par névirapine (NVP) en une seule dose au moment du travail et chez le nouveau-né, permettent de réduire la transmission, mais leur efficacité est moindre que les traitements standard utilisés initialement. Les associations AZT+3TC ou AZT+NVP ont une efficacité accrue. Les autres interventions possibles sont la césarienne programmée, mais elle n'est pas recommandée dans les pays en voie de développement. Enfin, pour limiter la transmission par l'allaitement, hormis l'allaitement artificiel (parfois difficile dans des conditions d'hygiène précaires), aucune solution n'a été trouvée. Des études sont actuellement en cours pour tester l'efficacité des antirétroviraux chez la mère et /ou l'enfant pour réduire la transmission pendant l'allaitement.

MOTS-CLES • Transmission verticale - VIH - Périnatal - Prévention.

RISK AND PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV-1

ABSTRACT • Mother-to-child transmission of HIV-1 can occur during pregnancy, labor/delivery, or breastfeeding. Without intervention HIV infection occurs in about 35 % of infants born to HIV-infected women: 10 % during pregnancy, 15 % during labor/delivery, and 10 % during breastfeeding. As early as 1994, the PACTG 076-ANRS 024 study documented the remarkable effectiveness of AZT in reducing mother-to-child HIV transmission from 26 % to 8 % in women who did not breastfeed. Since then, AZT or multiple antiretroviral therapies has been widely used in pregnant HIV-infected women in industrialized countries resulting in decline of the transmission rate to less than 3 %. In developing countries where most perinatal transmissions occur, preventive treatment is more difficult to implement. Abbreviated treatment using AZT or nevirapine (NVP) in a single dose to the mother during delivery and to the newborn reduces perinatal transmission but to a lesser extent in comparison with standard treatment. Combination treatment using AZT+3TC or AZT+NVP is more effective. Elective cesarean section has also been proposed but is not recommended in developing countries. To date the only alternative of proven efficacy for reducing transmission during breastfeeding is formula feeding, but this method may be hazardous if sanitary conditions are poor. Studies are currently under way to test the efficacy of antiretrovirals administered to the mother and/or infant in reducing HIV transmission during breastfeeding.

KEY WORDS • Mother-to-child transmission - HIV - Perinatal - Prevention.

L'ONUSIDA estime que 3,2 millions d'enfants de moins de 15 ans dans le monde étaient infectés par le VIH à la fin de l'année 2002 (1). Pendant la seule année 2001, 800 000 cas de nouvelles infections et 610 000 cas de décès par sida sont survenus chez des enfants de moins de 15 ans. Dans la majorité des cas, ces infections ont été transmises par la mère, et plus de 90 % sont survenus en Afrique subsaharienne. En effet, souvent dans les pays où la fécondité est élevée et où la transmission hétérosexuelle du VIH est prédominante, la proportion de femmes infectées est la même que celle des hommes (ou même supérieure) et le nombre d'enfants exposés à la transmission périnatale est très élevé. La mise en œuvre des méthodes connues de prévention de la transmission mère-enfant du VIH pourrait éviter la majorité des infections chez ces enfants.

Après une brève revue des connaissances sur la transmission mère-enfant du VIH-1, nous ferons le point sur les méthodes de prévention existantes et présenterons les stratégies de prévention applicables dans les pays en voie de développement. Dans l'encadré, l'exemple du programme thaïlandais, particulièrement bien inséré dans le système de santé maternelle et infantile, sera présenté.

• *Travail de l'Institut National d'Etudes Démographiques (S.L.C., Chargée de Recherche), Paris, France, du Département de la Santé, Ministère de la Santé Publique (S.K., Deputy Director), Nonthaburi, Thaïlande et de l'Ecole de Santé Publique d'Harvard, (G.J., Senior Scientist), Boston, MA, USA/ Institut de Recherche pour le Développement, UR 054.*

• *Correspondance : S. LE CŒUR, Chargée de Recherche, Institut National d'Etudes Démographiques, 133 boulevard Davout, 75980 Paris cedex 20, France • E-mail : lecoeur@ined.fr •*

MOMENT DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT DU VIH

L'utilisation de techniques PCR a permis de dater plus ou moins précisément le moment de la transmission. Les études montrent que la transmission peut se faire soit pendant la grossesse, soit au cours du travail et de l'accouchement, soit au cours de l'allaitement (2-7). Schématiquement, en l'absence de traitement, environ 35 % des enfants sont infectés : 10 % pendant la grossesse (surtout au cours des derniers mois), 15 % pendant le travail et l'accouchement et 10 % pendant l'allaitement (en fonction de sa durée) (8, 9). Pour la mise au point de méthodes de prévention, la prise en compte du moment de transmission est essentielle car les voies de transmission diffèrent selon ce moment.

FACTEURS ASSOCIES A LA TRANSMISSION MERE-ENFANT DU VIH

De nombreux facteurs ont été étudiés dans l'espoir de pouvoir prévenir la transmission mère-enfant. La correction de ces facteurs n'est malheureusement pas toujours associée à une réduction de la transmission.

Le risque de transmission pendant la grossesse et l'accouchement est plus élevé lorsque la mère est parvenue à un stade avancé de la maladie, que son système immunitaire est déjà déficient ou qu'elle présente un déficit en micronutriments comme la vitamine A (10-12). Cependant c'est l'association entre la charge virale plasmatique et la transmission qui est la plus significative : plus la charge virale est élevée, plus le risque de transmission est élevé (13-15).

Certaines données suggèrent que la transmission serait plus fréquente avec certains sous-types du VIH-1 comme le sous-type C, particulièrement répandu en Afrique de l'Est, mais ces résultats n'ont pas été confirmés (16).

Du fait de ses capacités mutationnelles rapides, le VIH s'adapte peu à peu pour mieux échapper aux défenses naturelles ou artificielles (traitement antirétroviral) de l'hôte : ainsi, l'absence de concordance entre la mère et l'enfant pour certaines caractéristiques du système HLA seraient protectrices pour l'enfant (17-20).

Le rôle du placenta n'est pas encore bien compris. Compte tenu des contacts étroits entre fœtus et placenta, il est très probable que ce dernier joue un rôle de barrière extrêmement efficace tout au long de la grossesse. Le placenta assure à tout le moins une protection mécanique qui peut être fragilisée par une infection ou une inflammation (21). Probablement des phénomènes immunologiques locaux complètent cette action.

L'exposition de la peau et des muqueuses de l'enfant au sang et aux sécrétions vaginales de la mère pendant l'accouchement permettrait d'expliquer une grande partie de la transmission à ce moment. De fait, la transmission est moins fréquente lorsqu'une césarienne est pratiquée (22), mais le maximum de protection est obtenu en réalisant la césarienne avant le début du travail (risque 5 fois plus faible que par les voies naturelles dans une étude randomisée européenne) (23). Largement pratiquée dans les pays développés, la césarienne n'est cependant pas une solution réaliste dans les pays en développement, du fait de son coût, des risques d'accidents ou de blessures professionnelles pour les obstétriciens, sans compter les risques de complications infectieuses liées à la chirurgie chez des femmes immunodéprimées.

Enfin, chez les enfants allaités, le risque de transmission est clairement lié à la durée de l'allaitement, à la charge virale dans le lait et à l'existence d'une inflammation du tissu mammaire (mastites) ou de crevasses des mamelons. (24, 25).

PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT PAR L'AZT

A la fin des années 1980, lorsque pour la première fois, les antirétroviraux ont été envisagés pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH, la zidovudine (AZT) était le seul antirétroviral dont l'efficacité clinique avait été démontrée chez l'adulte. C'est en 1994, que le premier essai clinique effectué aux Etats-Unis et en France, PACTG 076-ANRS 024, démontrait l'efficacité de l'AZT pour réduire la transmission mère-enfant du VIH (26, 27). Dans le groupe traité, les femmes enceintes séropositives recevaient de l'AZT le plus tôt possible entre la 14e semaine et la 34e semaine de grossesse (en moyenne 3 mois avant l'accouchement), et une perfusion intraveineuse d'AZT durant le travail et l'accouchement. Leurs nouveau-nés recevaient de l'AZT en sirop pendant 6 semaines. Les mères et les enfants de l'autre groupe recevaient un placebo, mais tous les enfants étaient allaités artificiellement. Les résultats ont montré que seulement 7,6 % des enfants du groupe traité par AZT étaient infectés par le VIH contre 22,6 % dans le groupe placebo, soit une réduction de 66 % de la transmission (Tableau I). Ces résultats spectaculaires détectés dès la première analyse intermédiaire ont conduit l'arrêt immédiat de l'essai pour permettre à toutes les femmes et enfants de l'essai de recevoir le traitement actif par AZT. Toutes les études ultérieures ont confirmé l'efficacité remarquable de l'AZT pour réduire la transmission mère-enfant du VIH. Bien que les effets à long terme ne soient pas encore connus, la tolérance s'est révélée excellente et les effets secondaires mineurs. Depuis la publication de ces résultats, la majorité des pays industrialisés ont mis en place des programmes de conseil et de dépistage volontaire du VIH pendant la grossesse et, encore de nos jours, la prophylaxie par AZT reste le pilier de la prévention. Cette mesure de santé publique a produit une baisse considérable de l'incidence du sida de l'enfant dans les pays industrialisés (28).

DANS LES PAYS INDUSTRIALISES, LE DEVELOPPEMENT DES COMBINAISONS D'ANTIRETROVIRAUX

Avec le succès des thérapies multiples, dans les pays industrialisés, un nombre croissant de femmes débutent des grossesses alors qu'elles sont sous thérapie antirétrovirale hautement active (*Highly Active Anti Retroviral Therapy* ou HAART). Les taux de transmission observés avec ces trai-

tements sont extrêmement faibles, de l'ordre de 1 à 3 % (29, 30).

Dans l'étude française ANRS 075, avec un traitement par AZT débutant aussi tôt que possible après 14 semaines de grossesse associé à de la lamivudine (3TC) à partir de 32 semaines, le taux de transmission était de 1,6 % (31). Cependant, deux cas d'encéphalopathies survenues chez des enfants non infectés ont fait s'interroger sur une possible toxicité mitochondriale de ce traitement (32). Bien qu'une revue extensive de tous les enfants exposés aux antirétroviraux pendant la période néonatale n'ait pas mis en évidence de cas similaires aux Etats-Unis (33), la vigilance est indispensable.

Enfin, une étude multicentrique menée aux Etats-Unis, en France, au Brésil et aux Bahamas, PACTG 316, a permis de confirmer chez plus de 2000 femmes enceintes que, lorsqu'elles reçoivent un traitement antirétroviral optimal pour leur propre santé (HAART si nécessaire) (Tableau I), le taux de transmission est extrêmement bas, de l'ordre de 1,5 % (30).

LES REGIMES COURTS D'ANTIRETROVIRAUX PENDANT LA GROSSESSE OFFRENT UN REEL ESPOIR DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

Plus de la moitié des femmes enceintes infectées par le VIH n'ont pas un besoin immédiat de traitement pour leur propre santé. L'instauration à long terme d'un régime HAART n'est donc pas la solution pour prévenir la transmission verticale du VIH. C'est d'autant plus vrai dans les pays en voie de développement où surviennent plus de 90% des infections à VIH de l'enfant et où l'accès aux antirétroviraux est encore difficile du fait de leur coût et de la logistique qu'ils nécessitent. Beaucoup de femmes y ont un accès limité aux soins prénataux, accouchent avec plus ou moins d'assistance médicale ou ne séjournent à la maternité que quelques heures après l'accouchement. De plus, la substitution au lait maternel de l'allaitement artificiel pose des problèmes spécifiques.

Ainsi, dans les années qui ont suivi les résultats de l'essai franco-américain de 1994, plusieurs essais cliniques ont testé l'efficacité et la tolérance des régimes simplifiés d'AZT en Afrique et en Asie (34-36). Tous ces essais ont confirmé que même si l'AZT est commencé très tardivement, à 36 semaines de grossesse, on observait encore une réduction significative de la transmission mère-enfant pendant la grossesse et l'accouchement (15,7 % et 16,8 % de transmission à l'âge de 3 mois dans les deux études en Afrique de l'Ouest où les femmes allaitaient (35, 36) et 9,4 % dans l'étude de Bangkok où les enfants étaient allaités artificiellement (34) (Tableau I). Cependant le bénéfice à l'âge de quinze mois est considérablement réduit lorsque les femmes allaitent (37). De plus, un essai en Thaïlande comparant directement l'efficacité préventive de la zidovudine selon qu'elle est commencée à 28 ou à 35 semaines de grossesse a montré que le traitement tardif est significativement moins efficace (10,5 % contre 4,1 % ; p = 0,004) (38).

De façon contemporaine mais publié beaucoup plus tard, l'essai Petra coordonné par l'ONUSIDA, chez des femmes qui pour la plupart allaitaient, en Afrique du Sud, en Tanzanie et en Ouganda, a testé contre placebo l'efficacité de la combinaison d'AZT et de lamivudine selon trois schémas : purement limitée à une administration au moment du travail et de l'accouchement, soit débutant à 36 semaines de grossesse puis pendant une semaine après l'accouchement chez la mère et le nouveau-né, soit débutant au moment du travail et aussi poursuivi pendant une semaine chez la mère et le nouveau-né (39) (Tableau I). L'administration limitée au travail et à l'accouchement ne permet pas de réduire le taux de transmission mère-enfant du VIH (taux de transmission à six semaines de 14,2 %, similaire au taux de 15,3 % du groupe placebo). En revanche, le taux de transmission était réduit à 5,7 %, lorsque le traitement était initié à la 36e semaine de grossesse, poursuivi pendant le travail et l'accouchement et pendant une semaine post-partum, et à 8,9 % lorsque le traitement n'était initié qu'au moment du travail et poursuivi pendant une semaine après l'accouchement. Ici encore, à l'âge de 18 mois, ce traitement avait perdu une grande partie de son efficacité du fait de l'allaitement maternel.

Une autre molécule antirétrovirale puissante, d'absorption très rapide et de demi-vie longue, la névirapine, a été testée en administration unique à la mère au début du travail et à l'enfant dans les 72 heures de la naissance : le taux de transmission obtenu a été de 11,9 % à l'âge de 6-8 semaines (contre 21,3 % dans le groupe témoin ayant reçu de l'AZT uniquement pendant le travail) (Tableau I) (40). Ceci laisse supposer que ce traitement tardif permet de prévenir l'essentiel de la transmission survenant pendant le travail et l'accouchement. Malheureusement, la transmission pendant la grossesse n'est pas prévenue par ce traitement tardif (8,2 % des nouveau-nés étaient déjà infectés à la naissance), et bien sûr la transmission par l'allaitement maternel peut survenir par la suite. Les résultats de cette étude fournissent néanmoins un moyen qui, associé à d'autres, permettrait de faire reculer significativement le sida de l'enfant même dans les pays les plus défavorisés. La question qui reste toutefois en suspens, est la signification clinique des résistances à la névirapine observées transitoirement chez 15 à 20 % des femmes exposées à la névirapine pendant l'accouchement (41, 42). S'il s'avérait que ces résistances limitaient l'efficacité des régimes HAART contenant de la névirapine, prescrits ultérieurement en cas d'immunodéficience maternelle, des stratégies alternatives, aussi efficaces pour réduire la transmission mère-enfant mais avec un moindre risque de résistance devraient être envisagées.

Enfin, la première analyse intermédiaire d'une étude en cours chez des femmes n'allaitant pas leur enfant en Thaïlande, a montré qu'une dose de névirapine administrée en début de travail à la mère et une dose à l'enfant 48 à 72 heures après la naissance, en plus de la prophylaxie par AZT débutant à 28 semaines, avait une efficacité additionnelle très significative par rapport à la prophylaxie par AZT seulement (43). Ce résultat fait espérer que ce régime bien toléré, relativement peu coûteux, simple et accessible aux femmes dans

les pays en voie de développement, soit aussi efficace que les régimes complexes utilisés dans les pays industrialisés pour prévenir la transmission mère-enfant.

PEUT-ON ENVISAGER DES INTERVENTIONS APPLICABLES CHEZ TOUTES LES FEMMES ENCEINTES SANS TEST VIH PREALABLE ?

Il existe malheureusement des situations où les femmes n'ont pas accès au conseil ni au dépistage du VIH en cours de grossesse, par conséquent elles ne connaissent pas les risques de transmission du VIH à leur enfant. Pour prévenir ce risque, différentes interventions pouvant être appliquées à toutes les femmes quelque soit leur statut VIH ont été envisagées.

Il avait été démontré que les femmes infectées par le VIH et qui avaient un déficit marqué en vitamine A pendant la grossesse avaient un risque accru de transmettre le VIH à leurs enfants (12). Dès lors, il paraissait logique de considérer une supplémentation systématique des femmes enceintes en vitamine A. Cette intervention s'est malheureusement révélée inefficace pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH dans le cadre d'essais cliniques effectués au Malawi, en Tanzanie et en Afrique du Sud (44, 45).

Comme les enfants peuvent être infectés par voie muqueuse (conjonctivale, buccale, ou gastrique) à partir des virus présents dans les secrétions vaginales ou le sang de la mère, la désinfection de la filière vaginale avant l'accouchement, aurait pu également permettre de réduire l'exposition du fœtus au VIH et par conséquent de réduire la transmission mère-enfant du virus. Cependant, les études menées au Kenya et au Malawi n'ont pas permis de mettre en évidence l'efficacité de cette désinfection de la filière génitale pour réduire la transmission mère-enfant (46).

La déception devant l'échec de ces interventions simples a été considérable. En revanche, l'efficacité remarquable de la névirapine en deux doses uniques, l'une chez la mère et l'autre chez l'enfant, a fait envisager une autre stratégie : dans les pays où la séroprévalence du VIH est extrêmement élevée, était-il envisageable de faire prendre une dose de névirapine à toutes les femmes, quelque soit leur statut VIH, ainsi qu'à leurs enfants? Les risques associés à une large utilisation de la névirapine semblent en effet extrêmement faibles car, à ce jour, l'administration de névirapine dans plusieurs larges essais cliniques n'a pas été associée à des événements indésirables graves. Le risque de survenue de résistances à la névirapine chez les femmes et les enfants exposés à une seule dose au moment de l'accouchement serait identique à celui de l'administration après dépistage, car ce risque n'existe bien sûr que chez les personnes infectées (41, 42). Malheureusement, si cette stratégie est a priori séduisante, l'administration de névirapine « à l'aveugle » ne serait qu'un pis aller dont les bénéfices seraient incertains :

- elle ignorerait la valeur ajoutée incontestable du dépistage des femmes précédé d'un conseil en matière de prévention de la transmission (planning familial et protection des partenaires pour les femmes séropositives, prévention et éducation pour les femmes séronégatives, probablement en partie responsable de la diminution des prévalences dans les pays où le conseil et le dépistage volontaire ont été institués) ;

- elle oublierait que la prise de décision concernant le mode l'allaitement des enfants dépend de la connaissance du statut des femmes, or nous avons vu que l'allaitement maternel par les femmes infectées anéantit le bénéfice de cette intervention.

QUELLES INTERVENTIONS PEUT-ON PROPOSER POUR LIMITER LA TRANSMISSION DU VIH LORS DE L'ALLAITEMENT AU SEIN ?

Sans attendre que des études randomisées le confirment, dès qu'il a été suspecté que le VIH pouvait être transmis au nouveau-né lors de l'allaitement, il a été recommandé dans les pays industrialisés aux femmes infectées par le VIH d'allaiter artificiellement leurs enfants (47). Dans les pays en voie de développement, les recommandations ont été plus difficiles à établir (48). En effet, la promotion de l'allaitement maternel a été l'un des fers de lance de la lutte contre la morbidité et la mortalité des enfants dans les pays en voie de développement au cours des dernières décennies. Dans des contextes où l'accès à l'eau potable n'est pas assuré, et où les conditions d'hygiène sont précaires, il avait été démontré que l'allaitement artificiel était associé à un risque accru de morbidité et de mortalité par diarrhée ou malnutrition, alors que l'allaitement au sein, d'un coût minimal, assurait au nouveau-né, une protection vis à vis de nombreuses maladies infectieuses, un apport nutritionnel optimal, et qu'il renforçait la relation mère-enfant, tout en favorisant l'espacement des naissances.

Une alternative à l'allaitement artificiel serait le sevrage précoce. Néanmoins, son bénéfice est limité car le risque de transmission est maximal au cours des tous premiers mois de vie. De façon surprenante, une étude rétrospective en Afrique du Sud suggère que l'allaitement maternel exclusif (aucune alimentation liquide ou solide complémentaire) limiterait la transmission post-natale (en comparaison avec l'allaitement mixte) (49). L'efficacité de cette approche n'a cependant pas encore été démontrée. Enfin, des études sont actuellement en cours pour tester l'efficacité des antirétroviraux chez la mère et/ou chez son enfant pour réduire la transmission post-natale pendant l'allaitement. Les premiers résultats de l'étude SIMBA au Rwanda et en Ouganda semblent indiquer l'efficacité d'un traitement préventif du nouveau-né par de la névirapine ou du 3TC en dose quotidienne jusqu'à l'âge de 4 mois pour réduire la transmission par l'allaitement (50).

QUELLES RECOMMANDATIONS POUR REDUIRE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH ?

Si le coût du lait maternisé est encore excessif, le coût des antirétroviraux est maintenant beaucoup plus faible et de nombreuses sources d'aide existent dans les contextes les plus défavorisés. Dans les pays en voie de développement, la

Tableau I - Récapitulatif des essais cliniques randomisés en double insu d'efficacité des traitements antirétroviraux pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH.

Essais	Lieu	Schéma et taille de l'essai	Mode d'allaitement	Traitement de la mère	Traitement de l'enfant	Taux de transmission	% réduction de la transmission
AZT							
ACTG 076[26,27]	USA et France	Placebo-Controle Placebo : 183 AZT : 180	Artificiel	Débutant à partir de la 14e et au plus tard à la 34e semaine de grossesse + dose de charge par voie intraveineuse pendant le travail.	6 semaines	Placebo: 22,6 % AZT: 7,6 %	68 %
US-CDC Bangkok[34]	Thaïlande	Placebo-Controle Placebo : 194 AZT : 188	Artificiel	A partir de la 36e semaine de grossesse + dose de charge *per os* pendant le travail	aucun	Placebo: 18,9 % AZT : 9,4 %	50,1 %
Perinatal HIV Prevention Trial (PHPT-1) (Harvard - IRD)[38]	Thaïlande	4 Bras long-long : 401 court-court : 229 long-court : 340 court-long : 338	Artificiel	AZT à partir de la 28e semaine de grossesse, ou AZT à partir de la 35e semaine de grossesse + dose de charge d'AZT *per os* pendant le travail	6 semaines ou 3 jours	long-long: 6,5 % court-court: 10,5 % long-court: 4,7 % court-long: 8,6 %	
US-CDC Abidjan[35]	Côte d'Ivoire	Placebo-Controle Placebo : 117 AZT : 123	Sein	A partir de la 36e semaine de grossesse + dose de charge *per os* pendant le travail	aucun	Placebo :26,1 % AZT : 16,5 % à 3 mois	37 %
DITRAME ANRS 049[36]	Côte d'Ivoire Burkina Fasso	Placebo-Control Placebo : 186 AZT : 182	Sein	A partir de la 36e semaine de grossesse et post-partum pendant une semaine + dose de charge per os pendant le travail	aucun	Placebo : 27,5 % AZT : 18,0 % à 6 mois	38 %
AZT + 3TC							
PETRA[39]	Afrique du Sud Ouganda Tanzanie	Placebo-Controle 4 bras: Placebo : 352 Bras A: n=366 Bras B: n=371 Bras C : n=368	Sein (70 %) et artificiel (30 %)	Bras A : A partir de la 36e semaine de grossesse + dose de charge per os pendant le travail Bras B : Dose de charge per os pendant le travail et postpartum , Bras C : Uniquement dose de charge per os pendant le travail Bras D : tout placebo	Bras A et B: pendant une semaine	Placebo :15,3 % Bras A : 5,7 % Bras B :8,9 % Bras C : 14,2 % à 6 semaines	Bras A : 50 % Bras B : 37 %
NVP							
HIVNET 012[40]	Ouganda	2 bras AZT: n=308 NVP: n=310	Sein	Uniquement une dose de NVP (200mg) en début de travail ou Uniquement dose de charge d'AZT per os pendant le travail	AZT pendant une semaine ou NVP 2 mg/kg dans les 72 h après la naissance	AZT : 25,1 % NVP :13,1 % à 14-16 semaines	47 %
SAINT[52]	Afrique du Sud	2 bras Bras A : NVP Bras B :AZT+3TC	Sein et artificiel	NVP, une dose (200mg) en début de travail AZT+3TC pendant le travail	NVP 6 mg à 3 jour AZT+3TC pendant 1 semaine	Bras A : 12,3 % Bras B : 9,3 % (p=0.11) à 8 semaines	
PACTG 316[30]	USA, Brésil Bahamas, France	Traitement antirétroviral +/- NVP Pas de NVP: n=628 NVP: n=642	Artificiel	NVP, une dose (200mg) en début + dose de charge d'AZT par voie intraveineuse pendant le travail	NVP 6 mg à 3 jour de travail + AZT	Pas de NVP : 1,6 % NVP : 1,4 %	

Note : les comparaisons directes des taux de transmission d'étude à étude sont incertaines du fait des contextes médicaux variables (par exemple la proportion de césariennes programmées varie considérablement selon les études, atteignant 34 % dans PACTG 316)

Un programme de prévention de la transmission mère-enfant du VIH réussi : l'exemple de la Thaïlande

Le contexte épidémiologique de la Thaïlande par rapport au VIH et la réponse du gouvernement

Parmi les pays d'Asie, la Thaïlande est le pays qui a été le premier et le plus touché par l'épidémie de sida avec environ un million de personnes infectées depuis le début de l'épidémie pour une population totale de 60,6 millions (1), à peu près équivalente à celle de la France. La première vague épidémique a d'abord été observée chez les utilisateurs de drogues intra-veineuses à la fin des années 80, suivie d'une seconde vague chez les prostituées et leurs clients. Enfin, à partir des années 90, l'épidémie s'est répandue dans la population générale (2), environ 30 000 enfants ont été infectés par transmission de la mère à l'enfant (3), et on estime à 10 000 le nombre d'enfants actuellement vivants nés de mère séropositive (4).

La réponse du gouvernement thaïlandais à l'épidémie a été très rapide avec la mise en place, dès 1987, d'un programme multisectoriel de lutte contre l'épidémie. Ce programme incluait tous les ministères, les organisations non gouvernementales, divers donateurs et entreprises privées. Son action était orientée selon les axes suivants : information du public, éducation et prévention ; droits de l'homme et aide sociale ; promotion de la recherche ; prise en charge des patients et de leur traitement médical. Ce programme s'est tout particulièrement intéressé à la transmission mère-enfant du VIH.

Les efforts du gouvernement semblent avoir porté leurs fruits comme le montre de façon unique la baisse de la prévalence du VIH chez les jeunes recrues de l'armée, passant de 12% à 8% entre 1991 et 1995, parallèle au changement de leurs comportements (réduction de leur fréquentation des prostituées et augmentation de leur utilisation de préservatifs) (5). Chez les femmes enceintes, les résultats des enquêtes de séroprévalence effectuées régulièrement dans toute la Thaïlande montrent une tendance identique (Fig. 1) (6).

Mise en place du programme de prévention de la transmission mère-enfant du VIH

Alors que les méthodes de prévention de la transmission mère-enfant du VIH n'étaient pas encore connues, un certain nombre d'hôpitaux, mettaient en place, dès 1990, un dépistage du VIH chez les femmes enceintes. L'objectif était, d'une part de prendre des précautions supplémentaires pour protéger le personnel soignant d'une contamination pendant l'accouchement et d'autre part de fournir aux femmes les éléments de décision pour la poursuite éventuelle de leur grossesse actuelle, de leur proposer une contraception ultérieure, et de prévenir les transmissions sexuelles à leurs partenaires. A cette époque, si le diagnostic d'infection à VIH était fait avant 6 mois de grossesse, la majorité des femmes optaient pour un avortement (7).

Deux années après, en 1993, le programme de formation au conseil pour le VIH, mis en place par le Ministère de la Santé dans le cadre du dépistage volontaire du VIH, était étendu aux infirmières des services de surveillance prénatale. La même année, tout en continuant à promouvoir l'allaitement maternel, le ministère recommandait aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants, et fournissait du lait maternisé aux femmes les plus démunies (8).

En 1997, la Croix Rouge Thaïlandaise dans ses 79 hôpitaux affiliés et le ministère de la santé dans le nord du pays débutaient des programmes de prévention de la transmission périnatale par l'AZT (9), et ces programmes étaient rapidement étendus à tout le pays (10).

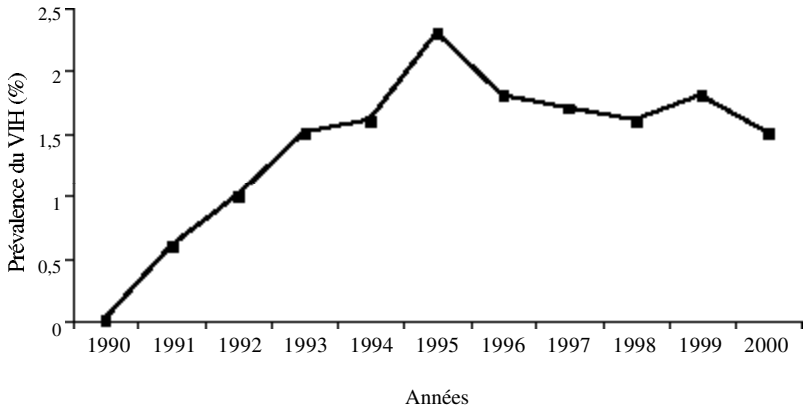

Figure 1 - Prévalence du VIH-1 chez les femmes enceintes en Thaïlande (Ministère de la Santé, Thaïlande, Décembre 2000) (6).

Les composantes du programme de prévention

1. Le conseil et le dépistage volontaire du VIH sont pratiqués en routine lors de la première consultation prénatale. Dans tous les hôpitaux (municipaux, de district et régionaux) les infirmières ont été formées au conseil pour le VIH (cursus comprenant 5 jours de formation) et les laboratoires équipés pour effectuer les tests VIH selon un algorithme développé par le ministère de la santé. Les femmes consultant dans les centres de santé périphériques sont référées dans les hôpitaux de niveau supérieur. Le conseil pré-test est généralement fait en groupe, accompagné de la projection d'une cassette vidéo produite par un groupe d'experts sur le conseil. En revanche, les résultats positifs des tests sont rendus de façon confidentielle lors du conseil post-test. Au cours de ce conseil, les infirmières discutent de l'annonce du diagnostic au conjoint, de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH grâce à l'AZT, et du mode d'alimentation de l'enfant. Pour l'annonce du statut sérologique au conjoint, le conseil et le dépistage de couple ont été promus dans un certain nombre d'hôpitaux (11).

2. Le traitement prophylactique

• Pendant la grossesse, l'AZT est prescrit à partir de la 34e semaine de grossesse, 300 mg deux fois par jour.

• A partir du début du travail jusqu'à l'accouchement, la femme prend 300 mg d'AZT toutes les 3 heures per os.

• Les enfants reçoivent de l'AZT en **sirop** (4 mg/kg toutes les 12 heures) pendant 1 semaine si les mères ont reçu plus de 4 semaines d'AZT, et pendant 6 semaines si les mères ont reçu moins de 4 semaines d'AZT.

• L'allaitement artificiel est recommandé aux femmes séropositives.

L'Organisation Pharmaceutique Gouvernementale (GPO) produit et conditionne l'AZT en gélules de 300 mg, 100 mg et en sirop à un prix réduit (environ 35 Euros pour l'ensemble du traitement préventif débutant à 28 semaines et le sirop nécessaire à l'enfant pour une semaine). Dans le cadre du Programme national, le traitement préventif par AZT est fourni gratuitement à toutes les femmes concernées. Le lait maternisé est donné mensuellement pendant un an aux femmes les plus démunies (environ 10 % de la population).

La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* par cotrimoxazole chez les enfants nés de mères séropositives est recommandée par les « *guidelines* » nationales.

3. Le diagnostic d'infection à VIH chez l'enfant est effectué par sérologie à l'âge de 12 mois. Les enfants ayant une sérologie positive sont testés à nouveau à l'âge de 18 mois.

Tableau I - Efficacité du programme national de prévention du VIH dans 822 hôpitaux publics en Thaïlande (Octobre 2000 à Juillet 2001) (12).

	Nombre	%
Naissances	573 655	100%
Femmes ayant eu un suivi prénatal	554 912	96,7%
Femmes testées pour le VIH avant l'accouchement	517 488	93,3%
Femmes n'ayant pas eu de suivi prénatal	18 743	3,3%
Femmes testées pour le VIH au moment de l'accouchement	13 314	71,0%
Femmes VIH+	6 646	
Femmes VIH+ ayant reçu de l'AZT avant l'accouchement	4 659	70,1%
Nouveau-nés de mères séropositives	6 475	
Nouveau-nés de mères séropositives ayant reçu de l'AZT	5 741	88,7%
Nouveau-nés de mères séropositives ayant reçu un allaitement artificiel	5 386	83,2%

4. Dans le cadre du développement de la « PMTCT plus », des programmes pilotes sont en cours de développement pour offrir les prophylaxies de base aux femmes immunodéprimées (cotrimoxazole pour la prévention de la PCP ; fluconazole pour la prévention de la méningite à cryptocoque), et des antirétroviraux.

Evaluation du programme à l'échelle nationale.

Les résultats de l'évaluation du programme après un an, basée sur les rapports envoyés par 822 hôpitaux dans 75 régions entre octobre 2000 et septembre 2001 sont résumés dans le tableau I (12). Parmi toutes les femmes enceintes qui avaient eu un suivi prénatal (97 %), 93 % avaient été testées pour le VIH alors que ce pourcentage était de 71 % pour les femmes qui n'avaient pas eu de suivi prénatal. 70 % des femmes séropositives avaient reçu un traitement pendant la grossesse, 89 % de leurs enfants avaient été traités par AZT et 83 % avaient été allaités artificiellement.

Conclusion

En Thaïlande, les efforts conjugués de prévention de la transmission sexuelle et de prévention de la transmission mère-enfant du VIH, ont abouti à une réduction considérable du nombre d'enfants atteints de sida comme le montre les chiffres de cas de sida pédiatriques déclarés au niveau du Ministère de la Santé (Fig. 2) (12).

La mise en place du programme de prévention de la transmission mère-enfant du VIH, a contribué à améliorer l'ensemble du système de santé maternelle et infantile : mise en place d'un système de référence entre les centres de santé et les hôpitaux, communication accrue au sein des équipes de santé maternelle et infantile, sensibilisation aux problèmes de confidentialité, personnalisation du suivi grâce au conseil, satisfaction des personnels soignants qui ont conscience de réaliser un travail difficile mais utile.

Il est clair que le conseil a joué un rôle central dans la réussite de ce programme et le maintien d'une formation continue est important dans ce pays où le personnel soignant est assez mobile.

Depuis ces deux dernières années, et grâce à la mise sur le marché d'un certain nombre de médicaments antirétroviraux génériques produits l'Organisation Pharmaceutique Gouvernementale (GPO), les prix des antirétroviraux ont chuté de façon extraordinaire. Un traitement par GPOvir, une association de d4T, 3TC, et névirapine sous forme d'un comprimé unique à prendre matin et soir, coûte actuellement environ 30 Euros par mois. Des programmes pilotes de PMTCT Plus sont en cours de mise en place. Ces programmes requièrent des adaptations du programme national actuel :

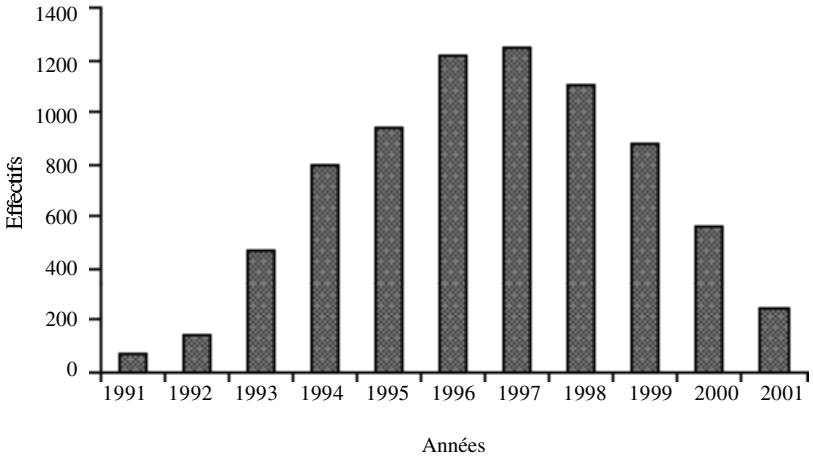

Figure 2 - Nombre de cas de sida pédiatrique (de 0 à 4 ans), déclarés en Thaïlande entre 1991 et 2001 (12).

• L'intégration d'un compte des CD4 au bilan effectué aux femmes pendant la grossesse avec la mise en place d'un système de référence pour les hôpitaux qui ne sont pas équipés pour effectuer ce test.

• L'élargissement du conseil (actuellement centré sur la prophylaxie pendant la grossesse), aux deux futurs parents, pour aborder plus en détail l'histoire naturelle de l'infection à VIH, les possibilités de prophylaxie des maladies opportunistes et de traitements antirétroviraux, ainsi que les problèmes spécifiques associés aux traitements antirétroviraux: effets secondaires, adhérence, surveillance clinique et biologique.

• La formation continue des médecins au maniement des combinaisons antirétrovirales.

• La mise en place d'un système de surveillance clinique et immunologique des parents dont l'état immunologique ne requiert pas encore de traitement antirétroviral pour qu'ils puissent débuter une thérapie dès qu'elle sera nécessaire.

Références

1 - Thailand 2000 National Census.

2 - WENIGER BG, KHANCHIT L, KUMNUAN U et Coll - The epidemiology of HIV infection and AIDS in Thailand. *AIDS* 1991 ; **5 Suppl 2** : S71-S85.

3 - World Bank. Thailand's response to AIDS : building on success, confronting the future. Accessible sur : htpp:/www.woldbank.or.th/social/pdf/Thailand. December 28, 2001.

4 - The Thai working group on HIV/AIDS projection. Projections for HIV/AIDS in Thailand : 2000-2001. Nonthaburi, Thailand : Ministry of Public Health, mars 2001.

5 - NELSON KE, EIUMTRAKUL S, CELENTANO DD et Coll - Changes in sexual behavior and a decline in HIV infection among young men in Thailand. *N Engl J Med* 1996 ; **335** : 297-303.

6 - Ministry of Public Health, Thailand, Division of Epidemiology. Sentinel serosurveillance, June 2002.

7 - PINCHUN P - Management of HIV infected pregnant women in Chonburi hospital. *J Med Assoc Thai* 1994 ; **77** : 213-219.

8 - KANSHANA S, KULLERK N - Situation analysis: current interventions to reduce vertical transmission of HIV in Thailand. Unicef office for Thailand, July 1998, 37 p.

9 - THAINEUA V, SIRINIRUND P, TANBANJONG A et Coll - From research to practice: use of short course zidovudine to prevent mother-to-child HIV transmission in the context of routine health care in Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998 ; **29** : 429-442.

10 - KANSHANA S, SIMONDS RJ - National program for preventing mother-child HIV transmission in Thailand: successful implementation and lessons learned. *AIDS* 2002 ; **16** : 953-959.

11 - AMORNWICHET P, TEERARATKUL A, SIMONDS RJ et Coll - Preventing mother-to-child HIV transmission. The first year of Thailand's national program. *JAMA* 2002 ; **288** : 245-248.

12 - Thailand Monthly Epidemiological Surveillance Report. Dec. 2001.

volonté politique et l'organisation logistique sont les facteurs essentiels de réussite des programmes.

Nous avons aujourd'hui trop de connaissances sur la prévention de la transmission pour que nous nous contentions de recommandations générales et rigides. Les recommandations doivent être simples et pouvoir s'adapter à la situation de chaque femme, pour maximiser les chances de chaque enfant de ne pas être infecté et par conséquent maximiser l'impact de santé publique des programmes. Par exemple, ce n'est pas parce qu'une majorité de femmes se présentent tardivement aux consultations prénatales, qu'il ne faut pas proposer une prévention plus précoce aux femmes qui se présentent tôt au cours de leur grossesse.

En cours de grossesse, tous les efforts doivent converger pour proposer un conseil et un dépistage volontaire du VIH, associé à une information sur la disponibilité des moyens de prévenir la transmission.

Lorsqu'une femme infectée par le VIH se présente en consultation prénatale, il est souhaitable de lui proposer de l'AZT en monothérapie le plus tôt possible à partir du début du troisième trimestre ainsi qu'une dose de névirapine à la mère au début du travail et à l'enfant dans les 72 h de la naissance. Les nouveau-nés allaités artificiellement sont alors traités par AZT pendant 6 semaines (quelques jours pourraient être suffisants lorsque la mère a reçu de l'AZT pendant suffisamment de temps). Ce schéma thérapeutique préventif est de nos jours le moins coûteux pour une efficacité maximale, similaire aux combinaisons d'antirétroviraux complexes avec césarienne telles qu'elles sont utilisées dans les pays industrialisés. Les essais cliniques ont montré que chacun des éléments de ce schéma préventif apportait un gain d'efficacité, et qu'inversement toute réduction s'accompagne d'une perte d'efficacité (début plus tardif de l'AZT chez la mère, absence de névirapine chez la mère et l'enfant, raccourcissement de la durée d'AZT chez l'enfant lorsque la mère a reçu un traitement court, allaitement par la mère). Ainsi, si la période cruciale pour prévenir la transmission débute au troisième trimestre, il faut prendre en compte le fait que des interventions débutant plus tardivement peuvent encore protéger l'enfant. A l'extrême, si une femme n'a pas été suivie pendant la grossesse, un conseil et dépistage rapide peut encore lui être proposé à l'arrivée à la maternité, et une dose de névirapine peut être administrée à la mère et à enfant, dès que le diagnostic d'infection à VIH est connu ou, au pire, en l'attente de ce résultat. Un essai est en cours au Botswana pour évaluer si, quand la mère n'a pas reçu de névirapine, l'administration de névirapine seulement à l'enfant présente encore une efficacité.

Lorsqu'elle peut être réalisée dans de bonnes conditions avant le début du travail en évitant l'exposition du nouveau-né au sang et aux secrétions de la mère, il a été montré, avant que la névirapine ne soit utilisée pour prévenir la transmission, que la césarienne permettait de réduire la transmission, mais on peut se demander si elle apporte une protection supplémentaire en cas d'utilisation de névirapine. Il s'agit néanmoins d'une intervention relativement coûteuse, surtout dans les pays en développement où le temps du personnel médical spécialisé est précieux.

Selon le contexte, si son état clinique et immunologique le nécessite et si l'accès aux antirétroviraux est possible, la prescription d'une combinaison d'antirétroviraux à la mère peut être envisagée (à noter que l'efavirenz d'une part et que l'association ddI et d4T d'autre part sont contrindiqués pendant la grossesse, et que, pour les autres antirétroviraux, il est préférable de vérifier dans une mise à jour récente des caractéristiques du produit l'absence d'effet nocif pendant la grossesse). De tels traitements visant à bloquer la réplication virale chez la mère permettent a fortiori de prévenir la transmission jusqu'à l'accouchement. L'allaitement artificiel reste cependant recommandé.

Enfin, dans les situations où l'allaitement artificiel est difficile en raison d'obstacles socio-culturels, économiques ou par peur d'une stigmatisation lorsqu'il est de règle que toutes les femmes allaitent, l'allaitement exclusif a été préconisé mais son efficacité n'est pas démontrée. La faisabilité et l'acceptabilité de l'allaitement exclusif sont incertaines : il est souvent habituel de donner aux enfants de l'eau, des décoctions, des jus de fruits, et d'introduire très précocement (dès l'âge d'un ou deux mois) des farines de riz, de maïs ou de manioc. D'autre part plusieurs études ont suggéré que l'allaitement avait un impact négatif sur la santé de la mère immunodéprimée (51).

CONCLUSION

Aujourd'hui, il est techniquement possible de prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant, grâce à l'utilisation conjointe des méthodes de prévention existantes, en commençant par la prévention de l'infection à VIH chez les femmes, (éducation, conseil et dépistage volontaire), l'administration préventive d'antirétroviraux chez les femmes séropositives et leur enfant, la césarienne programmée dans certains cas, et enfin, l'allaitement artificiel. Pourtant, le nombre d'enfants infectés par le VIH dans le monde ne fait qu'augmenter.

On sait en effet que les interventions de santé publique dans les domaines de la prévention et des soins sont rarement efficaces à 100 % et couvrent rarement 100 % des populations qui en ont besoin. Pour le sida pédiatrique, ceci résulte avant tout de la difficulté d'intégrer les éléments essentiels des interventions préventives, dans les systèmes de santé maternelle et infantile existants. Ceci constitue un défi dans les pays industrialisés et dans une plus large mesure dans les pays en voie de développement, où les systèmes de santé sont déjà profondément ébranlés par l'épidémie de sida, les contraintes économiques et parfois l'instabilité politique. Un accès plus large aux antirétroviraux, tel qu'il semble se développer, pourrait permettre d'envisager une prise en charge globale, à la fois préventive et curative. En effet les antirétroviraux sont nécessaires pour réduire la transmission mère-enfant, mais aussi pour traiter les parents de ces enfants, ainsi que les enfants s'ils sont infectés malgré la prévention. Cette nouvelle stratégie (*Prevention of Mother-To-Child-Transmission* «*Plus*» ou PMTCT plus) permettrait aux parents de poursuivre leurs activités génératrices de revenus, et de prendre

soins de leurs enfants, prévenant ainsi les conséquences néfastes de l'orphelinat. Si l'on considère les efforts considérables requis pour traiter les enfants infectés par le VIH, les difficultés à surmonter pour prévenir au mieux la transmission mère-enfant du VIH paraissent relativement modestes.

REFERENCES

1 - ONUSIDA/OMS - 2002 - Le point sur l'épidémie de Sida. Décembre 2002. UNAIDS/02.46E. http://www.unaids.org/publications/index.html.

2 - MOFENSON LM - Mother- child HIV-1 transmission: Timing and determinants. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997 ; **24** : 759-784.

3 - LALLEMANT M, LE CŒUR S, M'PELÉ P - Perinatal transmission of HIV in Africa - In « ESSEX M *et Coll* - *AIDS* in Africa». RAVEN PRESS ed, New-York, 1993, pp 211-236.

4 - 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** : 506-510.

5 - BLANCHE S, ROUZIOUX C, MOSCATO ML *et Coll* - A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1989 ; **320** : 1643-1648.

6 - EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY - Children born to women with HIV-1 infection : natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991 ; **337** : 253-260.

7 - ANDIMAN WA, SIMPSON BJ, OLSON B *et Coll* - Rate of transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection from mother to child and short-term outcome of neonatal infection. Results of a prospective cohort study. *Am J Dis Child* 1990 ; **144** : 758-766.

8 - NDUATI, R, JOHN G, MBORI-NGACHA D *et Coll* - Effet of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1. A randomized clinical trial. *JAMA* 2000 ; **283** : 1167-1174.

9 - DUNN DT, NEWELL ML, ADES AE, PECKHAM CS - Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992 ; **340** : 585-588.

10 - LEPAGE P, VAN DE PERRE P, MSELLATI P *et Coll* - Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and its determinants : a cohort study in Kigali, Rwanda. *Am J Epidemiol* 1993 ; **137** : 589-599.

11 - THOMAS PA, WEEDON J, KRASINSKI K *et Coll* - Maternal predictors of perinatal human Immunodeficiency virus transmission. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; **13** : 489-495.

12 - SEMBA RD, MIOTTI PG, CHIPHANGWI JD *et Coll* - Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1994 ; **343** : 1593-97.

13 - BORKOWSKY W, KRASINSKI K, CAO Y *et Coll* - Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. *J Pediatr* 1994 ; **125** : 345-351.

14 - CONTOPOULOS-IOANNIDIS DG, IOANNIDIS JP - Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission : a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 ; **18** : 126-135.

15 - MAYAUX MJ, DUSSAIX E, ISOPET J *et Coll* - Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. *J Infect Dis* 1997 ; **175** : 172-175.

16 - RENJIFO B, FAWZI W, MWAKAGILE D *et Coll* - Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J Hum Virol* 2001 ; **4** : 16-25.

17 - WINCHESTER R, CHEN Y, ROSE S *et Coll* - Major histocompatibility complex class II DR alleles DRB1*1501 and those encoding HLA-DR13 are preferentially associated with a diminution in maternally transmitted human immunodeficiency virus 1 infection in different ethnic groups : determination by an automated sequence-based typing method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; **92** : 12374-12378.

18 - MACDONALD KS, EMBREE J, NJENGA S *et Coll* - Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis* 1998 ; **177** : 551-6.

19 - POLYCARPOU A, NTAIS C, KORBER BT *et Coll* - Association between maternal and infant class I and II HLA alleles and their concordance with the risk of perinatal HIV Type 1 transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002 ; **18** : 741-6.

20 - MITTLEMAN BB, SHEARER GM - Mother-to-infant transmission of HIV type 1 : role of major histocompatibility antigen differences. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996 ; **12** : 1397-1400.

21 - ANDERSON VM - The placental barrier to maternal HIV infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997 ; **24** : 797-819.

22 - THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP - The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999 ; **340** : 977-987.

23 - THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION - Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission : a randomised clinical trial. *Lancet* 1999 ; **353** : 1035-1039.

24 - EMBREE JE, NJENGA S, DATTA P *et Coll* - Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2000 ; **14** : 2535-41.

25 - MIOTTI PG, TAHA TE, KUMWENDA NI *et Coll* - HIV transmission through breastfeeding. A study in Malawi. *JAMA* 1999 ; **282** : 744-749.

26 - CONNOR EM, SPERLING RS, GELBER R *et Coll* - Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency type I with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994 ; **331** : 1173-1180.

27 - SPERLING RS, SHAPIRO DE, COOMBS RW *et Coll* - Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996 ; **335** : 1621-1629

28 - LINDEGREN ML, BYERS RH, THOMAS P *et Coll* - Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999 ; **282** : 531-538.

29 - SCOTT GB, TUOMOLA R - Combination antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS* 1998 ; **12** : 2495-2497.

30 - DORENBAUM A, CUNNINGHAM CK, GELBER RD *et Coll* - Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission : a randomized trial. *JAMA* 2002 ; **288** : 189-98.

31 - MANDELBROT L, LANDREAU-MASCARO A, REKACEWICZ C *et Coll* - Lamivudine-zidovudine combination for the prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001 ; **285** : 2083-2093.

32 - BLANCHE S, TARDIEU M, RUSTIN P *et Coll* - Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999 ; **354** : 1084-1089.

33 - BULTERYS M, NESHEIM S, ABRAMS EJ *et Coll* - Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal *AIDS* Collaborative Transmission Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; **918** : 212-221.

34 - SHAFFER N, CHUACHOOWONG R, MOCK PA *et Coll* - 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.

35 - WIKTOR SZ, EKPINI E, KARON JM *et Coll* - 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** : 781-785.

36 - DABIS F, MSELLATI P, MEDA N *et Coll* - 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. *Lancet* 1999 ; **353** : 786-792.

37 - DITRAME ANRS 049 STUDY GROUP. 15-month efficacy of maternal oral zidovudine to decrease vertical transmission of HIV-1 in breastfed African children. *Lancet* 1999 ; **354** : 2050-2051.

38 - LALLEMANT M, JOURDAIN G, LE CŒUR S *et Coll* - A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency Virus 1. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 982-991.

39 - THE 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; **359** : 1178-86.

40 - GUAY LA, MUSOKE P, FLEMING T *et Coll* - 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.

41 - ESHLEMAN SH, MRACNA M, GUAY LA *et Coll* - Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001 ; **15** : 1951-1957.

42 - CUNNINGHAM CK, CHAIX ML, REKACEWICZ C *et Coll* - Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission : a substudy of pediatric *AIDS* clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis* 2002 ; **186** : 181-188.

43 - LALLEMANT M, THAINEUA V, JOURDAIN G *et Coll* - PHPT-2 : Nevirapine Plus Zidovudine For The Prevention Of Perinatal HIV. XIV International *AIDS* Conference, Barcelona, July 7-12, 2002. [Abstract Lb0r22]

44 - COUTSOUDIS A, PILLAY K, SPOONER E *et Coll* - Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. *AIDS* 1999 ; **13** : 1517-1524.

45 - FAWZI WW, MSAMANGA GI, SPIEGELMAN D *et Coll* - 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.

46 - GAILLARD P, MWANYUMBA F, VERHOFSTEDE C *et Coll* - Vaginal lavage with chlorhexidine during labor to reduce mother-to-child HIV transmission : clinical trial in Mombasa, Kenya. *AIDS* 2001 ; **15** : 389-396.

47 - JOINT UNITED NATIONS PROGRAM ON HIV/*AIDS* (UN*AIDS*). *Wkly Epidemiol Rec* 1996 ; **7** : 177-91.

48 - OMS/UNICEF. Report from a consensus meeting about feeding practices in HIV- positive women, Geneva, April 1998.

49 - COUTSOUDIS A, PILLAY K, SPOONER E *et Coll* - Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa : a prospective cohort study. *Lancet* 1999 ; **354** : 471-76.

50 - VYANKANDONDERA J, LUCHTERS S, HASSINK E *et Coll* - Reducing risk of HIV-1 transmission from Mother to Infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA-Study). 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, July 13-16, 2003. Late Breaker 7.

51 - NDUATI R, RICHARDSON BA, JOHN G *et Coll* - Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women : a randomized trial. *Lancet* 2001 ; **357** : 1651-1655.

52 - MOODLEY D, MOODLEY J, COOVADIA H *et Coll* - 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** : 725-735.