

Facteurs de risque et de réduction de la transmission mère-enfant

Laurent Mandelbrot

Service de Gynécologie-Obstétrique Port Royal (Paris)

L'approche de la transmission mère-enfant a profondément changé depuis février 1994, lorsque l'essai ACTG 076/ANRS 024 a démontré que la zidovudine diminue de deux tiers le taux de transmission. Une grande partie des communications dans ce domaine a porté sur la traduction de cet essai dans la pratique clinique depuis deux ans.

Des questions importantes restent posées : l'accès des femmes au traitement, la difficulté de le transplanter dans les pays non industrialisés, l'efficacité en dehors des critères d'inclusion stricts de l'essai 076, le mode d'action du traitement, les insuffisances de cette prophylaxie. L'introduction d'autres thérapeutiques préventives pendant la grossesse est maintenant à l'ordre du jour, mais a été peu abordée à Vancouver. L'histoire naturelle de la transmission mère-enfant est passée au second plan. Le risque de transmission par l'allaitement, qui est connu depuis longtemps, commence juste à être quantifié, ce qui est d'une importance capitale en Afrique et en Asie (voir l'article d'Eric Chevallier). On sait que le risque de transmission est inversement corrélé à l'état clinique et au taux de lymphocytes CD4+ de la mère, et il est maintenant bien démontré qu'il augmente proportionnellement à la charge virale. Il est établi que la

transmission a lieu tardivement dans la grossesse, voire au moment de l'accouchement, ce qui est important pour la prévention, d'où un regain d'intérêt pour les aspects obstétricaux.

En séance plénière, Y. Bryson (1) a insisté sur les implications de l'essai 076. Elle a évoqué deux mécanismes possibles de l'efficacité de l'AZT : la diminution de la charge virale maternelle et la prophylaxie pré- et post-exposition chez le fœtus/nouveau-né. La charge virale maternelle est un facteur pronostique important, mais la transmission n'est pas systématique, même à des niveaux élevés d'ARN plasmatique, et peut avoir lieu même lors de charges virales très faibles.

D'où l'intérêt d'étudier d'autres variables liées au risque de transmission : les anticorps neutralisants, le phénotype viral, et des facteurs obstétricaux, notamment la rupture prolongée des membranes. Les facteurs qui influencent la progression de l'infection chez l'enfant sont : le moment de la transmission (in utero et intrapartum), la précocité de la réplication virale, le phénotype du virus transmis et la réponse immunitaire de l'enfant. L'objectif est désormais de réduire la transmission à moins de 2 %. Parmi les moyens envisagés, il y a l'immunothérapie passive, la vaccination et surtout les associations antirétrovirales, en supposant qu'une réduction drastique de la charge virale maternelle serait plus efficace. La préoccupation actuelle est la tolérance de ces associations pendant la grossesse. Le défi actuel est de pouvoir offrir un traitement antirétroviral (AZT ou AZT + 3TC) à toutes les femmes enceintes séropositives, ce qui requiert une politique d'information et de dépistage volontaire large.

Dans la cohorte périnatale française (en cours de publication), l'introduction de la zidovudine dans la routine clinique a entraîné une diminution du taux de transmission équivalente à celle observée dans l'essai princeps.

Dans l'étude collaborative américaine PACTS (2), 80 % des femmes accouchant à partir du 1er juillet 1994 ont reçu de l'AZT. Le taux de transmission est passé de 235/1 183 (20 %), avant juillet 1994, à 18/164 (11 %) après cette date. Toutefois, il faut signaler que dans une autre communication de la même cohorte (Steketee et al., voir ci-dessous), le taux

de transmission en 1994-95 est le même, que l'AZT ait été prescrit ou non.

Traitement de l'enfant

Quelques données présentées suggèrent que le traitement de l'enfant, aussi bien que celui de la mère, joue un rôle.

Dans l'étude PACTS (3), parmi 269 enfants de mères séropositives, 101 ont reçu le traitement complet, 27 un traitement uniquement pendant la grossesse, 22 un traitement uniquement postnatal et 119 aucun traitement. Les taux de transmission ne diffèrent pas significativement entre les quatre groupes : 13,9 %, 14,8 %, 9,1 % et 14,3 %, respectivement. A l'inverse, il existait une tendance vers l'augmentation du taux de transmission en cas de traitement prolongé (> 18 semaines vs < 18 semaines : 18 % vs 8 %, $p = 0,11$). Il faut signaler que le groupe ayant reçu un traitement prolongé comporte aussi bien les femmes traitées avant la grossesse que celles qui ont débuté l'AZT au second trimestre.

Une autre cohorte américaine (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) a observé le taux de transmission dans cinq centres qui prescrivait systématiquement l'AZT pendant la grossesse avant les résultats de l'essai 076, alors que peu de femmes ont reçu une perfusion pendant le travail et qu'aucun des nouveau-nés n'a été traité (4). Pour 179 enfants, le taux de transmission était de 12,4 % (IC : 8,0-18,2 %). Faute de groupe de comparaison, les auteurs comparent leur taux de transmission à ceux de l'essai 076 : il paraît intermédiaire entre celui du groupe placebo (25 %) et celui du groupe ayant reçu le schéma thérapeutique complet (7 %).

Dans une petite cohorte canadienne (5), le taux de transmission était de 3/14 (21,4 %) en l'absence d'AZT, de 1/14 (7,1 %) en cas de traitement complet, et de 2/11 (18,2 %) en cas de traitement uniquement intrapartum et chez l'enfant.

Accès au traitement

Les données de la cohorte française montrent que l'existence d'un traitement préalable à la grossesse est une cause majeure d'échec de la prophylaxie. L'existence de résistances à l'AZT est une cause potentiellement importante, même si la femme

n'est pas prétraitée. Les études préliminaires ne permettent pas d'affirmer la relation entre les résistances et la transmission sous AZT.

Dans la cohorte WITS (6), six mutations génomiques ont été recherchées chez quatorze mères traitées. Une résistance a été observée chez 3/14 (21 %), dont deux au codon 215 et une au codon 70. Une souche résistante a été retrouvée chez un enfant infecté.

Des auteurs de Minneapolis (Etats-Unis) ont soulevé une cause potentielle habituellement négligée d'inefficacité de la prophylaxie : l'obésité. Ils montrent que la disposition pharmacocinétique est extrêmement variable chez les femmes obèses (7).

L'accès au traitement prophylactique pose un grave problème dans les pays non industrialisés, mais aussi dans des pays riches. Plusieurs études soulignent les inégalités devant l'information et le traitement aux Etats-Unis.

Ainsi, dans la ville de New York, jusqu'à un tiers des femmes enceintes séropositives ne reçoivent pas d'AZT (8). Plusieurs études montrent que les femmes noires ou hispaniques sont particulièrement défavorisées, faute d'un suivi prénatal suffisamment précoce (9).

Pour pouvoir bénéficier d'un traitement prophylactique, il faut tout d'abord que la femme connaisse son statut sérologique. Là aussi, l'accès est inégal. La grossesse est une des principales occasions pour les femmes jeunes de consulter un médecin, donc de se voir proposer un dépistage. En France, la sérologie VIH volontaire est recommandée pour toutes les femmes enceintes, mais ce n'est pas le cas dans la plupart des pays. En Grande-Bretagne, la séroprévalence est connue par des enquêtes anonymes sur papier buvard chez les nouveau-nés, mais le dépistage n'est pas systématiquement proposé. Une étude anglaise montre que seulement 15 % du total des grossesses concernant les mères séropositives sont identifiées (10).

Bithérapie AZT + 3TC

La perspective la plus prometteuse actuellement pour

diminuer davantage le risque de transmission est l'utilisation d'associations d'antirétroviraux. A ce jour, l'efficacité est totalement inconnue et il y a peu de données sur la tolérance des médicaments autres que l'AZT chez le fœtus. Un essai de tolérance avec AZT + 3TC doit débiter prochainement en France, dans le cadre des cohortes périnatales nationales.

Des données préliminaires d'une étude de phase I réalisée en Afrique du Sud par l'Onusida ont été présentées pour la première fois (11). Le 3TC (150 mg x 2/jour) a été donné à partir de 38 semaines chez la mère, seul ou en association avec l'AZT, et chez le nouveau-né (8 mg/kg/j) pendant une semaine. Des résultats préliminaires suggèrent une bonne tolérance. La pharmacocinétique chez la femme enceinte est superposable à celle des femmes non enceintes. Le 3TC traverse le placenta et atteint des concentrations équivalentes à celles de la mère dans le sang de cordon. La clairance du 3TC chez le nouveau-né est plus faible que chez les enfants plus grands. Les auteurs recommandent une dose de 4 mg/kg/j chez le nouveau-né.

Désinfection génitale

Une vaste étude non randomisée (12), réalisée au Malawi et publiée récemment dans le Lancet, a étudié le taux de transmission après un badigeonnage vaginal à la chlorhexidine pendant l'accouchement. Le taux de transmission (27 %) ne diffère pas entre les femmes ayant reçu le badigeonnage et celles qui ne l'ont pas reçu. Cependant, chez les femmes dont la rupture des membranes dépasse 4 heures, le taux de transmission passe à 25 % avec badigeonnage, contre 39 %. Par ailleurs, les infections bactériennes néonatales et maternelles étaient considérablement abaissées dans le groupe badigeonné. Ces résultats sont particulièrement intéressants. Ils suggèrent d'une part que l'augmentation de la transmission du VIH observée avec la rupture des membranes est en rapport avec des infections bactériennes, et d'autre part que la prévention de l'infection bactérienne peut diminuer le risque de transmission du VIH.

Allaitement

On sait depuis longtemps que le VIH peut être transmis par

l'allaitement, mais ce risque n'a jamais été quantifié jusqu'à présent. En effet, les cohortes européennes et américaines comportent peu d'enfants allaités, alors que les cohortes africaines comportent peu d'enfants nourris au biberon. Celle de Soweto (13) (voir aussi p. 44) permet une comparaison, car un tiers des enfants reçoivent un allaitement artificiel. Même si l'effectif est modeste (163 enfants en tout), le taux de transmission est significativement plus faible (18 % contre 46 % en cas d'allaitement maternel).

Facteurs obstétricaux

Il paraît établi que la transmission mère-enfant est exceptionnelle pendant la première moitié de la grossesse, et survient surtout dans les dernières semaines et au moment de la naissance. On peut donc envisager des moyens de prévention ciblés sur la période périnatale. De nombreuses études ont cherché à évaluer l'impact des conditions du travail et de l'accouchement. Le mode d'accouchement est l'objet d'une controverse déjà ancienne, qui persiste à Vancouver, puisque certaines études observent un taux de transmission plus bas en cas de césarienne, alors que d'autres n'observent aucune différence par rapport à la voie vaginale. Plus récemment, plusieurs groupes ont observé que la rupture prématurée des membranes est associée à un taux de transmission plus élevé, sans que l'on sache s'il existe un lien de causalité.

L'étude de la cohorte périnatale française (14) porte sur un effectif important, soit 1 630 enfants nés avant 1994, c'est-à-dire avant l'introduction de l'AZT. Le taux de transmission (moyenne = 19 %) est augmenté en cas d'infection cervico-vaginale ou de MST pendant la grossesse (RR : 1,5 ; IC : 1,1-2,0), amniocentèse ou autre geste invasif pendant la grossesse (RR : 1,9 ; IC : 1,3-2,7), rupture prématurée des membranes (RR : 1,4 ; IC : 1,1-1,8), accouchement prématuré (RR : 1,4 ; IC : 1,1-1,9) ou liquide amniotique sanglant (RR : 3,5 ; IC : 2,3-5,3). A l'inverse, il n'y a aucune différence selon le mode de déclenchement du travail, de la durée du travail, de l'épisiotomie, ni du mode d'accouchement (voie basse spontanée, forceps, césarienne en cours de travail ou césarienne programmée).

Dans l'étude collaborative suisse (15), 368 enfants dont le

statut était déterminé ont été étudiés. En cas de césarienne programmée à membranes intactes, le taux de transmission était de 7/90 (7,8 %), contre 56/274 (20,4 %) dans les autres cas (OR : 0,35 ; IC : 0,14-0,89 ; $p < 0,05$). Les résultats préliminaires suggèrent un effet protecteur de la césarienne, même en cas d'utilisation de l'AZT. Les Suisses ont observé une transmission plus élevée en cas d'accouchement après 40 semaines (OR : 2,2 ; IC : 1,1-3,7 ; $p < 0,05$), ce qui n'avait jamais été rapporté auparavant.

Les résultats d'un service d'obstétrique de Berlin montrent également un taux de transmission plus bas en cas de césarienne programmée, en l'absence de traitement par AZT, soit 3/63 (5 %), contre 3/8 (37,5 %) en cas de césarienne en cours de travail et 14/76 (18 %) en cas d'accouchement par voie vaginale (16). Les auteurs de l'étude menée à Soweto (voir ci-dessus) ont également étudié l'impact des facteurs obstétricaux (17). Il n'y avait aucune différence en fonction de la durée de rupture des membranes, ni de la durée du travail. Le taux de transmission était plus faible en cas de césarienne avant l'entrée en travail qu'en cas d'accouchement par voie vaginale, mais la différence n'était pas significative (RR : 0,37 ; IC : 0,06-2,32).

La cohorte américaine PACTS (18) a étudié l'impact des facteurs obstétricaux chez 269 couples mère-enfant, en tenant compte de l'utilisation de l'AZT. Il n'y avait aucune différence selon le mode d'accouchement. En revanche, la rupture des membranes > 4 heures était associée à un risque doublé de transmission (RR : 2,16, 95 % ; IC : 1,12-4,17).

Une équipe québécoise (19) a étudié les facteurs obstétricaux chez 97 femmes, dont 16 seulement ont reçu de l'AZT. Le taux de transmission global (25,7 %) ne différait pas en cas de césarienne, de MST, de chorioamniotite, de déclenchement artificiel du travail ou d'accouchement prématuré. La durée de rupture des membranes n'intervenait pas de façon significative. Alors que la durée du travail n'était pas liée à la transmission, la phase d'expulsion était plus longue pour 18 enfants infectés que pour 31 enfants non infectés (66,5 mn vs 16,7 mn), même en contrôlant avec l'utilisation de l'AZT.

Dans l'étude du Pediatric AIDS Clinical Trials Group (20), parmi 179 couples mère-enfant, aucun des facteurs

obstétricaux étudiés n'était lié au taux de transmission, y compris le mode d'accouchement. Les différences entre les pratiques obstétricales d'un pays à l'autre peuvent être à l'origine des discordances entre les études concernant l'impact du mode d'accouchement sur la transmission. Un essai randomisé pourrait trancher le débat. L'essai proposé par une équipe européenne (21) consiste à proposer à toutes les femmes qui n'ont pas d'indication classique de césarienne un tirage au sort entre un accouchement a priori par voie basse et une césarienne programmée à la 39^e semaine. L'essai doit déterminer l'impact de la césarienne sur la transmission, ainsi que le taux de complications liées à l'intervention chez les femmes VIH+. Pour détecter une diminution de 12 % à 6 % du taux de transmission, le nombre d'inclusions nécessaire serait de 1 500. Dans la phase pilote, 250 femmes ont été incluses, essentiellement en Italie et en France. La poursuite de l'essai dépendra du rythme d'inclusions au plan international et du nombre de sujets nécessaire, compte tenu de l'évolution du taux de transmission.

Charge virale

On se doutait depuis des années que le risque de transmission augmentait avec la charge virale, mais les progrès techniques n'ont permis que récemment de le démontrer, ce qui est fait par plusieurs études de cohorte, dont l'ACTG 076 et Sérogest en France.

Dans la cohorte américaine MITS (22), sur 138 femmes ayant une détermination (par RT-PCR Roche) au troisième trimestre (dont six recevaient de l'AZT), le taux de transmission était nul lorsque l'ARN était < 1 000 copies par ml, de 13,5 % entre 1 000 et 10 000 copies, et de 33,3 % au-dessus de 10 000 copies. Cette relation était indépendante de la durée de rupture des membranes et du taux de lymphocytes CD4+.

Des études précédentes ont suggéré qu'une seule souche virale est transmise et qu'il ne s'agit pas forcément de la souche prédominante chez la mère. Une recherche (23) a étudié un enfant à l'âge de 18 mois, qui a subi une forme rapidement évolutive de l'infection. La mère présente deux génotypes prédominants. Le génotype proviral (ADN) de l'enfant correspond à une des deux souches maternelles, alors

que le génotype de son ARN plasmatique diffère aussi bien de celui de l'ADN que de ceux de la mère. Cela indique que l'enfant a été infecté par une souche, mais que celle-ci diverge lors de la réplication. Une étude prospective depuis la période néonatale serait plus informative.

Une étude préliminaire (24) compare des lavages cervico-vaginaux chez deux mères transmettrices et deux non transmettrices. La charge virale cellulaire paraît plus élevée chez les transmettrices et, surtout, il y aurait un plus grand nombre de souches divergentes, déterminées par la mobilité des hétéroduplexes. Les auteurs suggèrent que la présence d'un plus grand nombre de variants augmente la probabilité qu'un variant transmissible soit présent.

Une étude réalisée à Bangkok, où le sous-type E est prédominant, porte sur 281 couples mère-enfant, avec un taux de transmission de 24 % (25). L'ARN plasmatique a été quantifié par la technique NASBA. Dans une analyse multivariée tenant compte du sous-type, du taux de CD4, du mode d'accouchement, de la prématurité et de l'ARN viral, les variables associées à la transmission sont la prématurité (RR = 4) et une charge virale > 8 000 copies/ml (RR = 3).

Dans une étude de cas témoins de New York (26), l'ARN plasmatique a été quantifié (par NASBA) chez 51 mères transmettrices et 54 non transmettrices. Un tiers de ces femmes ont un ARN en dessous de la limite de détection de 2 000 copies/ml ; leur taux de transmission est de 22 %. Un quart ont un ARN viral > 32 000 copies/ml ; leur taux de transmission est de 65 %. L'ARN plasmatique permet d'identifier, parmi les femmes asymptomatiques, avec des CD4 > 500/mm³, celles qui présentent un haut risque de transmission.

Les anticorps anti-p24

Le dosage des anticorps (AC) anti-p24 est un marqueur pronostique qui a été abandonné pour le suivi des sujets infectés, et qui est peu étudié dans la transmission mère-enfant.

Une étude de la Pediatric AIDS Foundation (27) sur 189 couples mère-enfant utilisant un test Elisa modifié fait état

d'une transmission moindre lorsque le taux d'AC anti-p24 est élevé. Le taux de transmission, selon que l'AC anti-p24 est très élevé, élevé ou bas, est de 0/35 (0 %), 3/51 (5,9 %) et 16/103 (15,5 %), respectivement. Cette étude suggère que l'AC anti-p24 pourrait être un facteur pronostique de la transmission, mais on ne sait pas s'il ajoute des informations par rapport au taux de lymphocytes CD4+ et à la charge virale.

Le déficit en vitamine A

Une équipe travaillant au Malawi a mis en évidence un taux de transmission mère-enfant plus élevé en cas de déficit en vitamine A.

Des résultats concordants (28) sont observés pour la première fois dans un pays industrialisé (les Etats-Unis), où la carence vitaminique est plus rare. Chez les femmes ayant un déficit sévère, le taux de transmission est plus élevé, même en ajustant sur le taux de CD4. Toutefois, on ne sait pas si la carence est un facteur de risque en soi, ou bien un marqueur d'un problème nutritionnel, métabolique ou immunologique. Des essais de supplémentation en vitamine A sont en cours en Afrique.

Séroconversion

En cas de séroconversion maternelle pendant la grossesse, la charge virale étant particulièrement élevée, il est à craindre que le risque de transmission soit plus fort qu'en cas d'infection préexistante. Il n'existe pas de large cohorte permettant d'étudier cette question. Deux études ont été présentées à Vancouver, avec des résultats divergents.

A Atlanta, parmi dix femmes ayant subi une séroconversion pendant leur grossesse, dont trois ont été traitées par AZT, le taux de transmission était de 4/10 (40 %). Ce taux paraît plus élevé que celui des femmes qui étaient déjà séropositives en début de grossesse, soit 15 à 18 % dans ce centre. Les auteurs émettent l'hypothèse que la séroconversion tardive dans la grossesse est à plus haut risque (29).

A Bangkok, de 1992 à 1994, des sérologies VIH ont été proposées systématiquement au premier trimestre et répétées

à la fin du troisième trimestre, mettant en évidence 18 cas de séroconversion pendant la grossesse (30). Le taux de transmission dans ce groupe était de 3/18 (16,7 %), contre 65/263 (24,7 %) en cas de séropositivité existant dès le premier trimestre. Le taux médian de lymphocytes CD4+ à l'accouchement ne différait pas entre les deux groupes. Fait particulièrement intéressant, la charge virale médiane à l'accouchement (technique NASBA) était équivalente dans les deux groupes (5 500 vs 4 500 copies ARN/ml).

Cofacteurs

Divers agents infectieux pourraient intervenir dans la transmission mère-enfant du VIH, soit en favorisant son passage, soit parce qu'il existe des causes communes à la co-transmission, soit en influençant le cours de la maladie chez l'enfant.

Une étude menée à la maternité Port-Royal de Paris (31) suggère qu'il existe une relation entre la transmission du VIH et du CMV. Parmi 144 enfants de mères VIH+ ayant des IgG anti-CMV, 110 étaient VIH+/CMV-, 17 VIH-/CMV+, 9 VIH-/CMV- et 8 VIH+/CMV+. C'est-à-dire que presque la moitié des enfants infectés par le VIH avaient une coïnfection CMV congénitale. Il existe une relation statistiquement significative entre la transmission des deux virus. D'autre part, la progression clinique paraît plus rapide chez les enfants VIH+ coïnfectés par le CMV que chez les autres.

Une étude brésilienne (32) a comparé le taux d'infection congénitale à CMV entre 136 enfants de mères VIH+ et 186 de mères VIH-négatives, toutes ayant des anticorps anti-CMV. La transmission du CMV ne diffère pas : 2,8 % chez les enfants de mères VIH+ et 2,7 % chez les enfants de mères VIH-négatives. Toutefois, le taux de transmission du VIH et la relation entre la transmission des deux virus ne sont pas étudiés.

Dans une étude américaine (33), l'évolution clinique de 47 enfants VIH+ a été étudiée en fonction de leur statut CMV. La progression était plus fréquente chez les 21 enfants CMV+ que chez les enfants CMV négatifs. Cependant, cette étude tient compte non seulement des infections congénitales à CMV, mais aussi des infections acquises durant la première

année.

Le risque de transmission mère-enfant du toxoplasme lors d'une réactivation est connu lors de traitements immunosuppresseurs pendant la grossesse. De façon surprenante, peu de cas ont été décrits pour des mères VIH+ et les facteurs pronostiques sont mal connus. Une étude de l'hôpital Lariboisière (34) porte sur 128 femmes séropositives asymptomatiques, dont les deux tiers avaient des anticorps toxoplasmiques : 30 % avaient des taux élevés (IgG > 750 UI) et 12 % ont présenté une réactivation sérologique pendant la grossesse. Aucun des enfants n'a eu de toxoplasmose congénitale. Ces données suggèrent que l'intérêt de répéter les sérologies antitoxoplasmiques pendant la grossesse est incertain et que la prophylaxie systématique de la toxoplasmose chez la femme enceinte n'est pas justifiée.

La littérature suggère que le taux de transmission de l'hépatite C est plus élevé lorsque la mère est séropositive. A l'inverse, on ne sait pas si le taux de transmission du VIH est plus élevé en cas de coïnfection HCV maternelle, ce qui est l'objectif de l'étude du WITS aux Etats-Unis. Le taux de transmission du VIH, sur une cohorte de 487 femmes (35), est de 26 % chez les mères HCV+, contre 16 % chez les mères HCV-négatives. L'étude ne permet pas de déterminer si cette relation est indépendante ou non de l'usage de drogues pendant la grossesse.

Références :

1. Y. Bryson, "Perinatal transmission: associated factors and therapeutic approaches", Tu 07.
2. Simonds et al., "Declining mother-to-child HIV transmission following perinatal zidovudine recommendations, United States", TuC 440.
3. R. W. Steketee et al., "Perinatal HIV transmission risk and the effect of pregnancy or infant zidovudine use in a multicenter study, 1994-1995", TuC 441.
4. A. Melvin et al., "An observational study of vertical transmission when the mother but not the infant received oral zidovudine", TuB 2128.

5. D. Forbes et al., "Outcome of infants born to HIV seropositive mothers in British Columbia, Canada", TuC 2574.
6. A. J. Japour et al., "ZDV resistance (ZDVR) mutations in ZDV exposed mother infant pairs: preliminary findings from the women and infants transmission study (WITS)", TuC 2606.
7. K. Schwebke et al., "Disposition of zidovudine in two obese pregnant women with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection", MoB 1325.
8. P. Thomas et al., "Patterns of zidovudine (ZDV) use in pregnant HIV-infected women in New York City (NYC)", WeC 3588.
9. S. Orloff, "Perinatal zidovudine use after perinatal ZDV recommendations in the United States", WeC 3584.S. Taylor et al., "Racial/ethnic and socioeconomic factors related to increases in ACTG 076 knowledge due to patient education", WeC 3591.A. Shakarishvili et al., "Lack of timely prenatal care among young women infected with HIV: implications for prevention of perinatal HIV transmission in the United States", WeC 3585.
10. A. E. Ades et al., "Obstetric and paediatric surveillance in the United Kingdom", MoC 1562.
11. M. A. Johnson et al., "The pharmacokinetics of 3TC administered to HIV-1 infected women (pre-partum, during labour and post-partum) and their offspring", TuC 445.
12. T. Taha et al., "The effect of birth canal disinfection on HIV perinatal transmission and post-partum outcomes", ThC 410.
13. G. Gray et al., "The effect of breastfeeding on vertical transmission of HIV-1 in Soweto, South Africa", ThC 415.
14. L. Mandelbrot et al., "Obstetrical factors and mother-to-child transmission of HIV-1: the french perinatal cohorts",

TuC 2603.

15. C. Kind et al., "Effects of zidovudine prophylaxis and elective caesarean section on vertical HIV transmission", TuC 442.

16. A. Schaefer et al., "Caesarean section before the onset of labour reduces the risk of HIV infection for the newborn", WeC 3597.

17. J. A. McIntyre et al., "Maternal and obstetrical factors in mother-to-child transmission of HIV in Soweto, South Africa", TuC 342.

18. R. W. Steketee et al., "Perinatal HIV transmission risk and the effect of pregnancy or infant zidovudine use in a multicenter study, 1994-1995", TuC 441.

19. N. Lapointe et al., "Mother to child HIV transmission associated with duration of the second stage of labour", TuC 340.

20. A. J. Melvin et al., "An observational study of vertical transmission when the mother but not the infant received oral zidovudine", TuB 2128.

21. B. Bazin et al., "A randomised trial to evaluate effectiveness of caesarean section in the prevention of HIV vertical transmission", TuB 2277.

22. D. Burns et al., "HIV-RNA levels during pregnancy and vertical transmission of HIV-1", TuC 345.

23. R. B. Van Dyke et al., "Comparison of V3 loop sequences of maternal and infant-derived HIV strains", WeB 192.

24. R. Panther et al., "Perinatal HIV-1 transmission and HIV-1 envelope gene variation in cervicovaginal secretions", WeB 193.

25. N. Shaffer et al., "High viral load predicts perinatal HIV-1 subtype E transmission, Bangkok, Thailand", TuC 343.

26. D. Thea et al., "The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1", TuC 344.
27. J. Povolotsky et al., "Anti HIV-1 p24 antibody reactivity as a predictor of maternal-infant HIV-1 transmission", TuC 2591.
28. B. Greenberg et al., "Serum vitamin A and perinatal transmission of HIV among a cohort of HIV-infected women in the United States", TuC 2592.
29. S. R. Nesheim et al., "Perinatal HIV transmission among women with primary infection during pregnancy", TuC 2600.
30. A. Roongpisuthipong et al., "Perinatal HIV-1 transmission among women seroconverting during pregnancy, Bangkok, Thailand", TuC 2583.
31. G. Firtion et al., "Mother-to-child transmission of HIV and CMV, and consequences in children", TuC 2576.
32. M. Mussi-Pinhata et al., "Lack of impact of HIV infection in pregnant women on congenital cytomegalovirus infection rate", WeB 195.
33. A. Kovacs et al., "Rapid progression of HIV disease and increased CNS disease in infants with early CMV infection altered immunity", ThB 941.
34. V. Lefevre-Elbert et al., "Toxoplasmosis serological reactivation and parasitemia in a cohort of HIV positive pregnant women", WeB 3228.
35. S. Villano et al., "Hepatitis C infection and concurrent drug use is associated with increased vertical transmission of HIV", TuC 2589.