

Transmission
du **VIH**
de la **mère**
à l'**enfant**

anRS) Recherches sur/Research on

SOMMAIRE

La mère

| | |
|--|------|
| Moment de la transmission | p.6 |
| Mécanismes de la transmission | p.8 |
| Facteurs de risque au cours de la grossesse et de l'accouchement | p.11 |
| Essais thérapeutiques | p.15 |
| Toxicité et résistance aux antirétroviraux | p.17 |

L'enfant

| | |
|----------------------------|------|
| Diagnostic de l'infection | p.20 |
| Spécificités de la maladie | p.22 |
| Essais thérapeutiques | p.26 |

Les pays en développement

| | |
|---------------------------------------|------|
| Dépistage de l'infection chez la mère | p.30 |
| Essais thérapeutiques | p.31 |
| Projets en cours | p.34 |

Les études anthropologiques

| | |
|--|------|
| Version anglaise/ <i>english version</i> | p.41 |
|--|------|

INTRODUCTION

Vingt et un ans après le début de l'épidémie de sida, le bilan est lourd : 4,7 millions d'enfants en sont morts, 2,7 millions de moins de 15 ans vivent aujourd'hui avec le VIH/sida.

Si les mères infectées restent sans traitement, en 2010, le nombre d'enfants orphelins devrait dépasser le seuil des 40 millions... Triste réalité et inquiétantes perspectives alors que dans les pays du Nord, grâce à la prise en charge thérapeutique des mères infectées, très peu d'enfants naissent séropositifs aujourd'hui.

Ce n'est pas le cas de l'Afrique subsaharienne où le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant se situe entre 20 % et 35 %, ou de l'Afrique du Sud où la prévalence de l'infection dans les maternités est de 25 %.

Et pourtant ! Les traitements antirétroviraux de courte durée ont montré leur efficacité pour réduire la transmission périnatale du VIH dans le contexte des pays en développement, que ce soit du point de vue clinique ou économique ; les infrastructures sanitaires nécessaires à la délivrance de ces traitements existent dans la plupart des pays ; les prix des antirétroviraux ont considérablement baissé et la névirapine est souvent offerte aux pays africains qui sont engagés dans un Programme de prévention de la transmission mère-enfant (PMTCT).

Force est de constater, qu'en dépit de tous ces progrès, l'administration de traitements prophylactiques reste largement en deçà de ce qu'elle devrait être pour commencer à freiner, enfin, la logique des chiffres qui, depuis vingt ans, inexorablement, s'additionnent.

Les progrès thérapeutiques et préventifs, dont on attend donc qu'ils se réalisent sur le terrain, sont dus aux efforts d'instituts internationaux qui, comme l'ANRS, se sont engagés très tôt dans des programmes de recherche. Ainsi, l'ANRS a-t-elle permis la mise en place, en France, au début de l'épidémie, de la cohorte pédiatrique française (EPD, ANRS EP13) qui, depuis, permet de disposer de données épidémiologiques, virologiques et cliniques sur la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Très tôt également, l'ANRS s'est engagée dans les grands essais thérapeutiques internationaux (comme ACTG 076/ANRS 024) de prévention de la transmission.

Cet engagement continue aujourd'hui, car il reste encore beaucoup à apprendre : sur le rôle de l'allaitement maternel, sur l'éventuelle toxicité de certains traitements, sur la fréquence et l'impact de mutations liées à l'administration de molécules. Ce qui est proposé dans ce document est un retour en arrière, un panorama de vingt ans de recherches soutenues par l'ANRS. Je souhaite qu'à travers la quarantaine d'exemples de travaux que nous avons sélectionnés et résumés ici, se traduise le fort engagement de l'ANRS dans la lutte contre le VIH/sida dans les pays en développement. Un engagement qui, plus que jamais, est une priorité.

Michel Kazatchkine
Directeur de l'ANRS

COMITÉ DE RÉDACTION

Brigitte Bazin, *ANRS*

Séverine Blesson, *ANRS*

Elisabeth Fischer, *ANRS*

Isabelle Heard, *Hôpital européen Georges Pompidou*

DOCUMENT RÉALISÉ par

le service Information scientifique et communication

Traduction du français en anglais par David Marsh

La mère

Moment de la transmission

La transmission du VIH de la mère à l'enfant peut se produire pendant la grossesse, l'accouchement ou après la naissance par le lait maternel.

C'est ce que les équipes soutenues par l'ANRS ont contribué à démontrer au travers d'études menées en France, en particulier dans l'Enquête périnatale française (ANRS EP 13).

ROUZIUX C, COSTAGLIOLA D, BURGARD M ET AL. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov Model. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (12) : 1330-7

■ Dans cette étude, le moment de la transmission materno-fœtale du VIH-1 a été estimé à partir de l'analyse de la cinétique de la réplication virale et de la réponse immunitaire de l'enfant. Les résultats des cultures virales, PCR, antigénémies, et Western Blot de 95 enfants infectés ayant eu au moins un prélèvement sanguin pendant les quatorze premiers jours de vie ont été analysés dans un modèle de Markov. Ce modèle était utilisé pour estimer le moment de la transmission virale, les temps écoulés entre d'une part la naissance et l'apparition de virus détectable, et d'autre part la naissance et la séroconversion. Le modèle indiquait qu'un tiers des enfants aurait été infecté *in utero*, moins de deux mois avant l'accouchement. Pour les autres, qui représentaient 65 % des cas (IC 95% : 22-92), l'infection aurait eu lieu à la naissance. La période médiane entre la naissance et l'émergence de marqueurs viraux détectables était de 10 jours (IC 95% : 6-14), avec un 95^e percentile à 56 jours. Ces résultats suggèrent que l'infection à VIH peut être diagnostiquée pendant les trois premiers mois de vie, et que la transmission materno-fœtale du VIH-1 semble se produire soit tardivement pendant la grossesse, soit durant l'accouchement.

BROSSARD Y, AUBIN JT, MANDELBROT L ET AL. Frequency of early in utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *AIDS* 1995; 9 (4) : 359-66

■ La possibilité d'une transmission précoce au cours du 2^e trimestre de la grossesse a été explorée dans cette étude.

Des tests par PCR-ADN ont été effectués sur les thymus de cent fœtus provenant

d'avortements spontanés, de morts *in utero* ou d'interruptions volontaires de grossesse. Deux thymus ont été testés positifs montrant que la transmission précoce existe, mais qu'elle est rare comparée à la transmission tardive au cours de la grossesse.

BECQUART P, GARIN B, SÉPOU A ET AL. High incidence of early postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Bangui, Central African Republic. *J Infect Dis* 1998; 177 (6): 1770-1

■ L'étude a été réalisée à Bangui (République Centrafricaine) chez 43 enfants nés de mères infectées. Elle avait pour objectif d'évaluer le risque de transmission du VIH au cours des six premiers mois d'allaitement maternel. La transmission précoce du virus à l'enfant était attestée par une PCR négative lors des tests pratiqués à la naissance et à un mois, mais positive à six mois. Huit enfants (19 %) ont été contaminés par le VIH-1 au cours des six premiers mois d'allaitement. Cette étude a suggéré qu'il existe un risque de transmission précoce par l'allaitement.

Autres références

ROUZIUX C, COSTAGLIOLA D, BURGARD M ET AL. AND THE HIV INFECTION IN NEWBORNS FRENCH COLLABORATIVE STUDY GROUP. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status. The HIV infection in newborns French Collaborative Study Group. *AIDS* 1993; 7 (suppl 2): S49-S52

CHOUQUET C, RICHARDSON S, BURGARD M ET AL. Timing of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission from mother-to-child : Bayesian estimation using a mixture. *Stat Med* 1999; 18 (7): 815-33

Mécanismes de la transmission

Les mécanismes de la transmission du VIH de la mère à l'enfant sont mal connus. La transmission peut se faire par voie transplacentaire, par voie ascendante, par contact direct avec les sécrétions génitales ou avec le sang de la mère, ou via le lait maternel. Plusieurs travaux de recherche fondamentale ont tenté de mieux comprendre les mécanismes moléculaires du passage du virus à travers la barrière placentaire. Bien que les récepteurs du VIH soient exprimés à la surface des cellules trophoblastiques, la voie d'entrée du virus dans ces cellules, et surtout le passage chez le fœtus, restent encore à déterminer.

MOGNETTI B, MOUSSA M, CROITORU J ET AL. HIV-1 co-receptor expression on trophoblastic cells from early placentas and permissivity to infection by several HIV-1 primary isolates. *Clin Exp Immunol* 2000; 119 (3): 486-92

■ L'expression de récepteurs CD4 et des corécepteurs CCR3, CXCR4 et CCR5 s'est révélée positive sur des placentas précoces (4-6 semaines). Les cellules trophoblastiques ont permis l'entrée des souches primaires du virus, mais aucune répllication virale n'a été détectée. L'infection n'a été bloquée ni par des chimiokines, ni par un anticorps dirigé contre les CD4 suggérant que l'entrée du virus, *in vitro*, pouvait survenir par une autre voie que celle des CD4 et des co-récepteurs.

LAGAYE S, DERRIEN M, MENU E ET AL. Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasispecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J Virol* 2001; 75 (10): 4780-91

■ Un modèle d'interaction entre le virus, les cellules maternelles infectées et le trophoblaste a été développé *in vitro* en utilisant des cellules de choriocarcinome BeWo et des cellules mononucléées infectées par le VIH. Il semblait reproduire en partie les premières étapes de la transmission materno-fœtale *in vivo* et notamment le processus de sélection des variants viraux maternels mis en évidence dans l'étude de E. Menu *et al.* (1999).

MENU E, MBOPI-KEOU FX, LAGAYE S ET AL. Selection of maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in human placenta. European network for in utero transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 1999 ; 179 (1) : 44-51

■ Afin de déterminer les mécanismes permettant au VIH-1 de passer du placenta au sang fœtal, des prélèvements appariés (n = 12) de sang maternel, de placentas à terme et de sang de nouveau-nés provenant d'une cohorte de femmes enceintes camerounaises infectées par un virus de sous-type A ont été étudiés. L'analyse par PCR a révélé la présence de séquences Env de VIH-1 dans tous les placentas à des taux variables. Un nombre important de quasi-espèces du virus a été retrouvé dans les cellules mononucléées du sang maternel, alors qu'on a observé un nombre réduit de variants dans les villosités chorioniques et dans les cellules trophoblastiques du placenta. La présence de séquences Env dans tous les placentas à terme contrastait avec la faible fréquence de détection des séquences Tat, Gag et Env chez les nouveau-nés. L'étude a suggéré également que les variants viraux de la mère étaient soumis à un processus de sélection lors du passage dans les cellules des villosités placentaires.

MANDELBROT L, BURGARD M, TEGLAS JP ET AL. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS* 1999 ; 13 (15) : 2143-9

■ Une étude multicentrique réalisée auprès de 120 nouveau-nés de l'Enquête périnatale française (ANRS EP 13) a montré que l'ARN du VIH était présent dans le liquide gastrique de 30 % des enfants à la naissance. L'exposition du nouveau-né au VIH par voie orale s'est révélée être une situation fréquente et pourrait constituer une des voies de transmission au cours de l'accouchement. Cependant aucune corrélation n'a été établie entre la présence d'ARN viral dans le liquide gastrique et l'infection du nouveau-né.

Autres références

DAVID FJ, AUTRAN B, TRAN HC ET AL. Human trophoblast cells express CD4 and are permissive for productive infection with HIV-1. *Clin Exp Immunol* 1992 ; 88 (1) : 10-6

BLANCHE S, MAYAUX MJ, SIMON F ET AL. Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; 13 : 502-6

DAVID FJ, TRAN HC, SERPENTE N ET AL. HIV infection of choriocarcinoma cell lines derived from human placenta : the role of membrane CD4 and Fc-Rs into HIV entry. *Virology* 1995 ; 208 (2) : 784-8

BECQUART P, HOCINI H, GARIN B ET AL. Compartmentalization of the IgG immune response to HIV-1 in breast milk. *AIDS* 1999 ; 13 (11) : 1323-31

BECQUART P, HOCINI H, LEVY M ET AL. Secretory anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in colostrum and breast milk are not a major determinant of the protection of early postnatal transmission of HIV. *J Infect Dis* 2000 ; 181 (2) : 532-9

■ Les anticorps maternels transmis par l'allaitement protègent l'enfant d'infections pendant la maturation de son système immunitaire. Cependant, une étude réalisée chez des femmes ayant transmis ou non le VIH à leur enfant par allaitement a indiqué la présence d'IgA sécrétoires et d'IgG dirigées contre la gp160 dans tous les échantillons de lait maternel testés. Ces résultats ont suggéré que l'immunité humorale mucoale n'apparaissait pas comme un facteur de protection déterminant contre la transmission virale par l'allaitement.

COULOMB-L'HERMINE A, EMILIE D, DURAND-GASSELIN I ET AL. SDF-1 production by placental cells : a potential mechanism of inhibition of mother-to-fetus HIV transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 ; 16 (11) : 1097-8

TSCHERNING-CASPER C, VODROS D, MENU E ET AL. Coreceptor usage of HIV-1 isolates representing different genetic subtypes obtained from pregnant Cameroonian women. European network for in utero transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 24 (1) : 1-9

MOUSSA M, ROQUES P, FIEVET N ET AL. Placental cytokine and chemokine production in HIV-1-infected women : trophoblast cells show a different pattern compared to cells from HIV-negative women. *Clin Exp Immunol* 2001 ; 125 (3) : 455-64

Facteurs de risque au cours de la grossesse et de l'accouchement

Plusieurs études menées dans le cadre de l'Enquête périnatale française (ANRS EP 13) ont montré que la transmission mère-enfant dépendait de l'état de santé de la mère ainsi que de facteurs obstétricaux.

MAYAUX MJ, BLANCHE S, ROUZIUX C ET AL. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission : the French Cohort Study : 7 years of follow-up observation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995 ; 8 (2) : 188-94

■ Cette étude a été la première à analyser les facteurs maternels associés à la transmission périnatale du VIH-1 au sein de la cohorte pédiatrique française (EPF, ANRS EP13). Parmi les 848 couples mères-enfants inclus, le taux de transmission était, en 1994, de $20,2 \pm 2,7\%$. Ce taux est resté stable dans le temps et n'a été influencé ni par le mode d'accouchement, ni par la cause de l'infection maternelle, ni par l'origine ethnique de la mère. Le taux de transmission a été deux fois plus élevé chez les enfants nourris au sein que chez ceux nourris artificiellement (40 vs 19 %, $p < 0,04$). Deux facteurs étaient associés à une augmentation du risque de transmission : l'antigénémie p24 (odds ratio : 3,1, IC 95 % : 1,5-6,2, $p < 0,003$) et un âge maternel élevé ($p < 0,05$). Le risque de transmission passait de 15 % pour les femmes dont le nombre de lymphocytes CD4 était supérieur à $600/\text{mm}^3$, à 43 % pour celles ayant des CD4 inférieurs à $200/\text{mm}^3$. Ces résultats ont suggéré l'existence d'un lien entre le degré d'immunodépression de la mère et le taux de transmission à l'enfant.

MAYAUX MJ, DUSSAIX E, ISOPET J ET AL. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : the French perinatal cohort studies. *J Infect Dis* 1997 ; 175 (1) : 172-5

■ Le lien entre la charge virale de la mère pendant la grossesse et la transmission du VIH à l'enfant a été étudié de manière prospective. L'étude a été réalisée entre 1989 et 1994 auprès de 320 femmes infectées par le VIH suivies dans le cadre de l'Enquête périnatale française (EPF, ANRS EP 13). Parmi celles n'ayant pas reçu de traitement antirétroviral, la charge virale était de 3,6 log au moment de l'accou-

chement et 15 % des femmes avaient une charge virale en dessous du seuil de détection. Les femmes nées en Afrique sub-saharienne avaient une charge virale plasmatique plus basse alors que la distribution des lymphocytes CD4 dans cette population était équivalente à celle des autres femmes. Parmi les 236 enfants étudiés, 19 % \pm 5 % ont été infectés. Le taux de transmission a été de 12 % (IC 95 % : 5-22) pour les femmes ayant une charge virale inférieure à 1 000 copies/ml, contre 29 % (\pm 10%) quand leur charge virale était supérieure à 10 000 copies/ml ($p < 0,02$).

MANDELBROT L, MAYAUX MJ, BONGAIN A ET AL. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : the French perinatal cohort. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 (3) : 661-7

■ Grâce au suivi de 1 632 enfants de la cohorte pédiatrique française (EPF, ANRS EP 13) dont 310 ont été infectés par le VIH-1 (19 % \pm 1,9 %), un risque accru de transmission du virus a pu être mis en évidence lors d'événements survenus pendant la grossesse tels que l'amniocentèse et l'amnioscopie (33,8 % vs 18,5 %, $p < 0,003$), l'existence de maladies sexuellement transmissibles (26,4 % vs 17,3 %, $p < 0,003$), l'accouchement prématuré (25,5 % vs 17,9 %, $p < 0,02$), la rupture prématurée des membranes (23,8 % vs 17,1 %, $p < 0,009$), les hémorragies pendant le travail (34,4 % vs 18,1 %, $p < 0,03$) ou la présence de sang dans le liquide amniotique (60 % vs 17,2 %, $p < 10^{-5}$). En revanche, le taux de transmission n'a été modifié ni par le recours à la césarienne, qu'elle soit programmée ou pratiquée en urgence, ni par l'utilisation de forceps ou la réalisation d'une épisiotomie. Les interventions obstétricales n'ont donc pas modifié le taux de transmission du virus à l'exception des interventions très invasives (amniocentèse et amnioscopie) qui devraient donc être évitées.

THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1 : a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001 ; 15 : 357-68

■ Une méta-analyse récente de quinze études prospectives de cohortes dont l'EPF (ANRS EP 13) a confirmé l'importance de la durée de rupture des membranes comme facteur de risque de transmission : le risque de transmission verticale du VIH a été augmenté d'environ 2 % lorsque la durée de rupture augmentait d'une heure (OR : 1,02 ; IC 95 % : 1,01-1,04 à chaque incrémentation d'une heure).

Parmi les femmes au stade sida, la probabilité de transmission a augmenté de 8 % à 31 % lorsque la durée de rupture des membranes était respectivement de 2 heures et 24 heures ($p < 0,01$).

MANDELBROT L, LE CHENADEC J, BERREBI A ET AL. Perinatal HIV-1 transmission : interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998 ; 280 (1) : 55-60

■ Cette étude a analysé l'influence du mode d'accouchement sur la transmission périnatale en fonction du traitement par AZT. Elle a porté sur 1 877 grossesses sans prophylaxie et 872 grossesses traitées par AZT. Les césariennes ont été pratiquées soit de manière programmée avant le début du travail, soit en urgence. Chez les femmes sans traitement prophylactique, aucune différence de transmission n'a été trouvée entre l'accouchement par voie vaginale et la césarienne. En revanche, chez les femmes traitées, le taux de transmission était significativement plus faible en cas de césarienne programmée (0,8 %) que lors d'un accouchement par voie vaginale (6,6 %) ou de césarienne pratiquée en urgence (11,4 %, $p < 0,002$). Ainsi l'association de la prophylaxie par AZT à la césarienne programmée pourrait diminuer de façon importante le taux de transmission materno-fœtale.

THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission : a randomised clinical trial (ANRS 050). *Lancet* 1999 ; 357 : 1035-9

■ Cette étude prospective avait pour objectif de comparer les taux de transmission verticale dans deux groupes de femmes séropositives randomisées à 32 semaines de grossesse selon leur mode d'accouchement : les unes accouchaient par césarienne programmée à 38 semaines, les autres accouchaient par voie basse. Elle a concerné 370 enfants dont le statut VIH était connu (culture virale ou PCR, sérologie à 18 mois).

Le taux d'infection a été de 1,8 % (3 sur 170 enfants) en cas d'accouchement par césarienne, et de 10,5 % (21 sur 200 enfants) quand les femmes accouchaient par voie basse ($p < 0,001$). Les complications post-partum ont été de gravité modérée dans les deux groupes.

Cette étude a montré que la césarienne programmée diminuait significativement le taux de transmission materno-fœtale du VIH, sans augmenter pour autant le risque de complications pour la mère.

Autres références

- BLANCHE S, MAYAUX MJ, ROUZIOUX C ET AL. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery.** *N Engl J Med* 1994; 330 (5): 308-12
- DUNN DT, NEWELL ML, MAYAUX MJ ET AL. AND PERINATAL AIDS COLLABORATIVE TRANSMISSION STUDIES. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1 : a review of prospective studies.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7 (10) : 1064-6
- SPERLING RS, SHAPIRO DE, COOMBS RW ET AL. 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 (22) : 1621-9
- SHAPIRO DE, SPERLING RS, MANDELBROT L ET AL. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group.** *Obstet Gynecol* 1999; 94 (6) : 897-908
- 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 (13) : 977-87
- CHAIX ML, MANIGART O, LETOURNEUR F ET AL. Diversity of HIV-1 genetic subtypes in France, in the context of mother-to-child transmission.** *AIDS* 2000; 14 (3) : 327-8
- IOANNIDIS JP, ABRAMS EJ, AMMANN A ET AL. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1 000 copies/ml.** *J Infect Dis* 2001; 183 (4) : 539-45

Essais thérapeutiques

L'ANRS a été à l'initiative des principaux essais thérapeutiques de prévention de la transmission mère-enfant du VIH, ou partenaire d'institutions internationales comme les *National Institutes of Health* (Etats-Unis) ou le *Medical Research Council* (Royaume-Uni). Actuellement, le taux de transmission se situe autour de 2 % dans les pays du Nord.

CONNOR EM, SPERLING RS, GELBER R ET AL. FOR THE PEDIATRIC AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 076 STUDY GROUP. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331 (18) : 1173-80

■ **Essai ACTG 076/ANRS 024** : L'objectif de cette étude était de déterminer l'efficacité de l'AZT pour diminuer le taux de transmission materno-fœtale du VIH, ainsi que son innocuité. Elle a été menée en double aveugle vs placebo. Les femmes traitées ont reçu 100 mg d'AZT par voie orale 5 fois par jour pendant leur grossesse, puis 2 mg/kg en perfusion pendant le travail. Le traitement du nourrisson comportait 2 mg/kg d'AZT toutes les 6 heures pendant 6 semaines. La proportion d'enfants infectés à 18 mois sur 363 naissances, estimée par la méthode de Kaplan-Meyer, a été de 8,3 % (IC 95 % : 3,9-12,8) dans le groupe traité et de 25,5 % (IC 95 % : 18,4-32,5) dans le groupe placebo. Les effets secondaires de l'AZT ont été modérés chez la mère comme chez l'enfant. En conclusion, le traitement ante- et péri-partum par AZT, associé à celui du nourrisson, a permis de diminuer le risque de transmission du VIH de deux tiers (67,5 %, IC 95 % : 40,7-82,1 ; $p = 6,10^{-5}$) chez les mères n'ayant pas eu de traitement antirétroviral antérieur et dont la symptomatologie VIH était modérée.

MAYAUX MJ, TEGLAS JP, MANDELBROT L ET AL. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus-1 transmission in France. *J of Pediatrics* 1997; 131 : 857-62

■ A la suite des résultats de l'essai ACTG 076/ANRS 024, on a observé une baisse importante du taux de transmission au cours des deux années qui ont suivi

la prescription d'AZT à large échelle en France, celui-ci passant de 14 % (\pm 6%) avant 1994, à 5 % (\pm 2%), et ceci quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 maternels.

MANDELBROT L, LANDREAU-MASCARO A, REKACEWICZ C ET AL. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001; 285(16): 2083-92

■ **Essai ANRS 075** : L'essai ANRS 075 s'est déroulé en France de février 1997 à septembre 1998. Il avait quatre objectifs : (1) évaluer l'innocuité de l'association AZT- 3TC, en particulier chez les enfants, (2) mesurer l'efficacité de cette association sur la charge virale plasmatique maternelle, (3) étudier l'acquisition de mutations de résistances, (4) étudier la transmission materno-fœtale du VIH. Les femmes enceintes séropositives pour le VIH recevaient de l'AZT selon le schéma de l'essai ACTG 076/ANRS 024 et le 3TC était ajouté à partir de la 32^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement. L'enfant recevait l'association AZT-3TC jusqu'à l'âge de 6 semaines. L'efficacité de cette association pour la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH a été indiscutable puisque seulement 7 des 437 enfants exposés ont été contaminés (1,6 %, IC 95 % : 0,7-3,3 %). Le taux de transmission était équivalent, que les femmes aient eu une césarienne prophylactique ou non. La diminution de la charge virale entre l'inclusion dans l'essai et l'accouchement a été en médiane de 1,24 log copies/ml. Chez les enfants, les effets secondaires les plus fréquemment observés ont été une neutropénie (81 cas) et une anémie (68 cas), nécessitant une transfusion chez 9 enfants et faisant interrompre le traitement avant l'âge de 6 semaines chez 19 enfants. Deux enfants sont décédés à l'âge de un an de complications neurologiques liées à une cytopathie mitochondriale. Cette association thérapeutique s'est révélée bénéfique sur le taux de transmission materno-fœtale du VIH, mais a mis en lumière l'importance potentielle des effets secondaires et la fréquence des mutations de résistance.

DORENBAUM A FOR THE PACTG 316 STUDY TEAM. Addition of two-dose intra-partum/newborn nevirapine to standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV-1 transmission. J Infect Dis, sous presse

■ **Essai ACTG 316/ANRS 083** : Cet essai de phase III réalisé chez des femmes sous traitement antirétroviral avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'adjonction de névirapine (200 mg *per os* en début de travail chez la mère et 2 mg/kg à 48-72 heures de vie chez l'enfant) vs un placebo pour réduire la transmission verticale.

Mille cinq cent six couples mères-enfants ont été randomisés. Sur les 1 248 enfants dont le statut pour le VIH a été déterminé, cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice de la névirapine lorsque les femmes recevaient déjà un traitement antirétroviral pendant la grossesse (taux de transmission de 1,4 % avec la névirapine vs 1,5 % avec placebo, $p = 0,98$).

Toxicité et résistance aux antirétroviraux

Les équipes françaises ont publié plusieurs études sur les conséquences pour l'enfant des traitements antirétroviraux administrés *in utero*. Un groupe de travail de l'ANRS poursuit, dans un partenariat international (majoritairement avec les Etats-Unis) enquêtes et travaux d'approfondissement sur les risques de dysfonctionnement mitochondrial chez l'enfant.

BLANCHE S, TARDIEU M, RUSTIN P ET AL. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-9

■ L'existence d'un dysfonctionnement mitochondrial a été mise en évidence chez huit enfants dans la cohorte pédiatrique française (EPF, ANRS EP 13) ayant reçu *in utero* un traitement antirétroviral visant à diminuer le risque de transmission. Cinq, dont trois sont décédés, présentaient des symptômes neurologiques graves (épilepsie, perte de vision, hypotonie, associés à des lésions de démyélinisation, de nécrose corticale). Trois enfants étaient asymptomatiques mais présentaient des désordres biologiques ou neurologiques (augmentation des lactates sanguins, des constantes pancréatiques et hépatiques, anomalies de l'électrorétinographie). Quatre enfants avaient été exposés à l'association AZT-3TC, et quatre à l'AZT seul. Aucun n'était infecté par le VIH. Tous présentaient une diminution de l'activité des complexes I et/ou IV des chaînes respiratoires plusieurs mois ou années après l'arrêt du traitement antirétroviral. Ces résultats ont incité à poursuivre l'évaluation de la toxicité des antirétroviraux chez l'enfant. Ils ont suggéré également d'éviter d'associer plusieurs molécules de même mode d'action, dont les effets toxiques pourraient se révéler cumulatifs.

B. MASQUELIER, CHAIX ML, BURGARD M ET AL. Zidovudine genotypic resistance in HIV-1-infected newborns in the French perinatal cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 27 (2) : 99-104

■ Cette étude rétrospective visait à évaluer la fréquence de la résistance génotypique à l'AZT chez les nouveau-nés infectés par le VIH. La séquence nucléotidique du virus a été analysée sur des échantillons de plasma de 34 enfants et 18 mères. Sept enfants (20 %) présentaient des mutations de résistance liées à l'AZT. La transmission de la souche VIH-1 résistante de la mère à l'enfant a été démontrée dans quatre cas. La présence de mutations de résistance à l'AZT chez le nouveau-né était corrélée à une durée d'exposition plus longue de la mère au produit. Dans un contexte de variabilité importante du VIH-1, la résistance à l'AZT pourrait être un des facteurs contribuant à la transmission materno-fœtale.

CUNNINGHAM CK, CHAIX ML, REKACEWICZ C ET AL. Development of resistance mutations in women on standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV-1 transmission : a sub-study of pediatric AIDS clinical trial group protocol 316. *JAMA*, sous presse

■ La présence de mutations de résistance chez des femmes africaines ayant reçu une dose unique de névirapine a été révélée pour la première fois dans l'essai HIVNET 012. Dans l'essai ACTG 316/ANRS 083, réalisé chez des femmes caucasiennes recevant une bi- ou une trithérapie antirétrovirale et dont les lymphocytes CD4 et la charge virale à l'accouchement étaient bien contrôlés, des mutations de résistance à la névirapine ont été mises en évidence chez 15 % des femmes après l'accouchement, indépendamment du nombre de lymphocytes CD4 ou de la charge virale ainsi que du sous-type VIH.

Autres références

LANDREAU-MASCARO A, BARRET B, MAYAUX MJ ET AL. AND THE FRENCH PERINATAL COHORT STUDY GROUP. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 2002 ; 359 (9306) : 583-4

L'enfant

Diagnostic de l'infection

Les équipes soutenues par l'ANRS ont contribué à valider des méthodes performantes permettant un diagnostic de plus en plus précoce de l'infection de l'enfant.

BURGARD M, MAYAUX MJ, BLANCHE S ET AL. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. *N Engl J Med* 1992; 327 (17): 1192-7

■ La valeur diagnostique de la culture virale a été évaluée à partir de prélèvements effectués dans les quinze premiers jours de vie chez 181 enfants inclus dans l'Enquête périnatale française (EPF, ANRS EP 13), nés de mère séropositive. La culture virale n'a permis d'identifier que la moitié des enfants infectés (sensibilité 48 %, IC 95 % : 32-63), mais la spécificité de cette technique était de 100 % (IC 95 % : 97-100). La sensibilité de l'antigénémie p24 à la naissance était de 18 %, avec une spécificité de 100 %. La sensibilité modérée de la culture virale a fait suggérer aux auteurs que la transmission verticale devait survenir en fin de grossesse ou bien lors de l'accouchement.

DELAMARE C, BURGARD M, MAYAUX MJ ET AL. AND THE FRENCH PEDIATRIC COHORT STUDY GROUP. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 15 (2): 121-5

■ L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence de détection de l'ARN du VIH par la technique NASBA (*Nucleic acid sequence-based amplification*) dans le plasma de nouveau-nés de mère séropositive et de déterminer la valeur diagnostique de cette technique en période néonatale. Cette étude a été menée chez 96 enfants inclus dans l'Enquête périnatale française (ANRS EP 13). La technique NASBA a permis de détecter l'ARN du VIH dans le plasma avec une sensibilité de 25 % (IC 95 % : 13-37) et une spécificité de 100 % (IC 95 % > 96-100) équivalentes à celles de la mesure de l'ADN par PCR et de la culture virale pour le diagnostic de l'infection d'enfants infectés avec le sous-type B. Cette méthode standardisée qui a donné des résultats rapides sur un petit volume de plasma s'est avérée intéressante pour le diagnostic à large échelle.

ROUET F, MONTCHO C, ROUZIUX C ET AL. Early diagnosis of pædiatric HIV-1 infection among African breast-fed children using a quantitative plasma HIV RNA assay. *AIDS* 2001; 15 (14) : 1849-56

■ Cette étude visait à évaluer l'efficacité d'une technique de quantification de l'ARN du VIH-1 en utilisant un test d'ADN branché (bDNA) pour établir le diagnostic de l'infection chez des enfants africains nourris au sein. Elle a été menée chez 53 enfants inclus dans l'essai Ditrane ANRS 049a. La sensibilité de ce test était de 100 % (IC 95 % : 96-100) quel que soit le moment du prélèvement (huit jours de vie, 6 à 12 semaines, 6 et 9-12 mois), et sa spécificité était de 97,2 % (IC 95 % : 92,0-99,4). Les auteurs concluent que cette technique de quantification de l'ARN du VIH est un outil intéressant pour un diagnostic précoce, fiable et facile de l'infection dans une population d'enfants africains nourris au sein.

Autres références

ROUZIUX C, BURGARD M, CHAIX ML ET AL. AND THE FRENCH PEDIATRIC COHORT STUDY GROUP. Human immunodeficiency virus-1 infection in neonates : correlation of plasma and cellular viremia and clinical outcome. *Acta Paediatr* 1997; Suppl 421: 17-21

Spécificités de la maladie

Les équipes soutenues par l'ANRS ont contribué à la définition de tableaux cliniques spécifiques de l'infection VIH de l'enfant, ainsi qu'à la mise en évidence de l'influence de la précocité de la contamination sur l'évolution de la maladie. Leurs travaux ont également permis de mieux comprendre le rôle de la réponse immune contre le VIH au cours de l'infection naturelle et sous traitements antirétroviraux.

MAYAUX MJ, BURGARD M, TEGLAS JP ET AL. FOR THE FRENCH PEDIATRIC HIV INFECTION STUDY GROUP. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. JAMA 1996 ; 275 (8) : 606-10

■ Cette étude a été réalisée grâce au suivi de 267 enfants infectés (sérologie positive à 18 mois ou décès dû à la maladie VIH) inclus dans l'Enquête périnatale française (EPF, ANRS EP 13). La présence de virus détectable (par culture ou par PCR) durant la première semaine de vie s'est révélée être associée à un risque important de développer une forme aiguë et sévère de la maladie VIH (26,4 % vs 9,3 %, Risque Relatif = 2,8, $p < 0,006$). Dans les cas où l'antigénémie p24 était positive à la naissance, ce risque était également augmenté (50 % vs 14,4 %, RR = 3,5, $p < 0,001$). De même, le risque de développer des manifestations de grade C (infections opportunistes, infections bactériennes récurrentes, cancers, encéphalopathie caractéristique et «wasting syndrome») à 12 mois était significativement plus élevé chez les enfants présentant à la naissance une splénomégalie, une hépatomégalie ou des adénopathies (38,1 % vs 15,1 %, RR = 2,5, $p < 0,02$), ou encore un déficit en lymphocytes CD4 (45,5 % vs 15,0 %, RR = 3,0, $p < 0,005$). Tous ces paramètres (culture ou PCR positive, antigène p24, diminution des lymphocytes CD4 et paramètres cliniques) ont évoqué une répllication active du virus *in utero*.

Cette étude a suggéré qu'il existait une relation étroite entre la précocité de la contamination (*in utero*) et le risque pour l'enfant de développer la forme aiguë et sévère de la maladie. Ces paramètres pronostiques pourraient être utiles pour améliorer la prise en charge thérapeutique précoce des enfants à risque.

TARDIEU M, LE CHENADEC J, PERSOZ A ET AL. HIV-1 related encephalopathy in infants compared with children and adults. *Neurology* 2000; 54 (5): 1089-95

■ L'objectif de cette étude était de caractériser les encéphalopathies liées à l'infection par le VIH chez les enfants, en les comparant à celles d'adultes à date d'infection connue. L'incidence des encéphalopathies a été plus élevée chez les enfants que chez les adultes après la première année d'infection (9,9 % vs 0,3 %), et pendant la deuxième année (4,2 % vs 0 %). Elle est ensuite devenue similaire (inférieure à 1 % par année). L'encéphalopathie précoce chez le jeune enfant répond à un mécanisme physiopathologique différent de celui de l'encéphalopathie de l'enfant plus âgé; cette dernière présentant des similarités avec celle observée chez l'adulte. L'encéphalopathie précoce est probablement liée à la survenue d'évènements pathologiques pendant la dernière partie de la vie intra-utérine.

BLANCHE S, NEWELL ML, MAYAUX MJ ET AL. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 14 (5): 442-50

■ La morbidité et la mortalité ont été étudiés chez des enfants infectés par le VIH inclus entre 1986 et 1994 dans la cohorte pédiatrique française (EPF, ANRS EP13) et dans l'étude collaborative européenne. Les trois-quarts des enfants ont survécu au-delà de 6 ans malgré une proportion importante (63 %) d'enfants au stade B et C de la classification du CDC de la maladie. Un tiers des enfants ont retrouvé spontanément un statut immunitaire normal après un épisode d'immunodéficience modérée et des manifestations cliniques de classe B ou C.

BUSEYNE F, BURGARD M, TEGLAS JP ET AL. Early human immunodeficiency virus (HIV)-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) and disease progression in children born to HIV-infected mothers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14 (16): 1435-44

■ L'activité des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) dirigés contre le VIH a été étudiée chez cinq enfants à évolution rapide de la maladie sida et cinq enfants à évolution lente. Les LTC activés *in vivo* n'étaient pas détectables chez les enfants à évolution rapide, mais l'étaient de façon transitoire chez les enfants à évolution lente par la technique conventionnelle de relargage au chrome. Après stimulation *in vitro*, une activité cytotoxique a été détectée chez tous les enfants à évolution

lente et chez seulement deux des cinq enfants à évolution rapide. Entre sept et douze mois d'âge, les enfants à évolution lente ont eu une réponse LTC plus importante. Par ailleurs, la charge virale était plus faible et le nombre de lymphocytes CD4 et CD8 plus élevé chez les enfants ayant une réponse cytotoxique plus vigoureuse. Ces résultats sont en faveur d'un rôle bénéfique de la réponse LTC sur l'évolution de la maladie et ont montré pour la première fois un lien entre la réponse cytotoxique durant la phase de primo-infection et l'évolution des symptômes cliniques chez l'enfant.

SCOTT-ALGARA, BUSEYNE F, BLANCHE S ET AL. Frequency and phenotyping of HIV-specific CD8 + cells in HIV-infected children using peptide/MHC-class I tetramers. *J Infect Dis* 2001; 183 (11): 1565-73

■ Cette étude visait à évaluer, par la technique des tétramères, la fréquence des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) dans le sang périphérique d'enfants infectés (n = 41). Des tétramères de la molécule HLA-A2 ont été liés à deux peptides immunodominants de la protéine Gag et de la reverse transcriptase (RT) du VIH. Chez la grande majorité des enfants HLA-A2 étudiés, des cellules fixant le tétramère Gag et le tétramère RT ont été mises en évidence. L'analyse par cytométrie de flux de différents marqueurs phénotypiques a indiqué que les lymphocytes fixant les tétramères avaient un phénotype « mémoire activée ». Le suivi longitudinal d'un enfant a montré que l'évolution du nombre des lymphocytes CD8 tétramère Gag + était parallèle à celle de la charge virale, diminuant à la mise sous traitement, puis augmentant lorsque l'échec thérapeutique était objectivé par la remontée de la charge virale. Ce travail a souligné l'intérêt de cette technique de détection qui constitue un outil performant pour quantifier la fréquence des LTC et analyser leur spécificité. Associée à l'analyse phénotypique des cellules, cette technique permet en outre d'apprécier l'impact du traitement sur la reconstitution des différentes sous-populations lymphocytaires.

Autres références

BLANCHE S, ROUZIOUX C, MOSCATO ML ET AL. 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 (25): 1643-8

TARDIEU M, MAYAUX MJ, SEIBEL N ET AL. Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1995; 126 (3): 375-9

BUSEYNE F, JANVIER G, TEGLAS JP ET AL. Impact of heterozygosity for the chemokine receptor CCR5 32-bp-deleted allele on plasma viral load and CD4 T lymphocytes in perinatally human, immunodeficiency virus-infected children at 8 years of age. *J Infect Dis* 1998; 178 (4): 1019-23

MISRAHI M, TEGLAS JP, N'GO N ET AL. FOR THE FRENCH PEDIATRIC HIV INFECTION STUDY GROUP. CCR5 Chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. *JAMA* 1998; 279 (4): 277-80

TEGLAS JP, N'GO N, BURGARD M ET AL. FOR THE FRENCH PEDIATRIC HIV INFECTION STUDY GROUP. CCR2B-64I chemokine receptor allele and mother-to-child HIV-1 transmission or disease progression in children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22 (3): 267-71

KING DJ, GOTCH FM, LARSSON-SCIARD EL ET AL. T-cell re-population in HIV-infected children on highly active anti-retroviral therapy (HAART). *Clin Exp Immunol* 2001; 125 (3): 447-54

Essais thérapeutiques

Depuis 1992, l'ANRS a été promoteur, en France, de cinq essais randomisés comparatifs dans le cadre du groupe Penta (Paediatric European Network for Treatment of AIDS). Sept pays européens constituent ce réseau : l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie, l'Irlande, le Royaume-Uni et la Suisse.

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. Five year follow up of vertically HIV infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine : the PENTA 1 trial. *Arch Dis Child* 2001 ; 84 (3) : 230-6

■ **Essai ANRS 021 « Penta 1 »** : L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt d'une administration immédiate d'AZT chez l'enfant infecté par voie verticale par rapport à une administration différée. Cent quatre-vingt quinze enfants ont été randomisés pour recevoir soit de l'AZT en monothérapie, soit un placebo. L'étude a débuté en septembre 1992 et a été interrompue en octobre 1995 quand la supériorité des multi-thérapies sur la monothérapie chez l'adulte a été démontré (essais ANRS 017 Delta et ACTG 175). Les enfants ont néanmoins été suivis jusqu'en décembre 1998. L'analyse des résultats collectés pendant la période de l'étude a révélé l'absence de bénéfice de l'AZT en monothérapie. Le risque de progression vers le sida ou de décès a été en revanche significativement plus bas durant la deuxième période de l'essai (1997-1998) au cours de laquelle plusieurs enfants ont bénéficié d'une bi- ou d'une tri-thérapie par rapport à la période où ils ne recevaient que de l'AZT.

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children : the PENTA-4 trial. *AIDS* 1998 ; 12 (14) : F151-60

■ **Essai ANRS 056 « Penta 4 »** : L'intérêt de l'ajout du 3TC à d'autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) a été étudié chez l'enfant infecté. L'essai mené en double aveugle comparait l'ajout du 3TC vs placebo au traitement en cours chez 162 enfants. Au moment de l'inclusion, les enfants recevaient soit une monothérapie par AZT ou ddl, soit une bithérapie AZT/ddI ou AZT/ddC.

L'effet du 3TC s'est révélé supérieur chez les enfants recevant de l'AZT seul ou associé, par rapport à ceux qui n'en recevaient pas.

Cette étude a été la première étude contrôlée ayant montré la tolérance et l'acceptabilité du 3TC chez l'enfant. Son apport a été particulièrement important à un moment où l'on craignait que la molécule ne fût toxique.

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated. *Lancet* 2002 ; 359 (9308) : 733-40

■ **Essai ANRS 084 « Penta 5 »** : L'efficacité et la toxicité de trois associations antirétrovirales ont été évaluées chez l'enfant infecté. Cent vingt-huit enfants ont été randomisés en trois groupes et ont reçu une association d'AZT et de 3TC, ou d'AZT et d'abacavir ou encore de 3TC et d'abacavir. A chaque traitement était associé ou non un inhibiteur de protéase (randomisation à l'aveugle de nelfinavir ou d'un placebo de nelfinavir, ou nelfinavir dans les cas où l'inhibiteur de protéase apparaissait strictement nécessaire). L'étude a duré 48 semaines. Les associations contenant l'abacavir ont été bien tolérées et ont conduit à la meilleure réduction de la charge virale. L'utilisation du nelfinavir, quant à elle, n'a montré aucune toxicité particulière.

GIBB DM, NEWBERRY A, KLEIN N ET AL. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1 infected children. PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. *Lancet* 2000 ; 355 (9212) : 1331-2

■ Chez des enfants dont le traitement antirétroviral a permis une diminution de la charge virale de 3 log pendant plus d'un an, la restauration immunitaire était principalement composée de lymphocytes CD4 naïfs contrairement à ce qui était observé chez l'adulte. Ceci était probablement lié à la présence d'un thymus fonctionnel chez l'enfant.

Autres références

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. A randomised trial evaluating three NRTI regimens with and without nelfinavir in HIV-infected children : 48 week follow-up from the PENTA-5 trial. *AIDS* 2000 ; 14 (suppl 4) : S8

Les pays en développement

Dépistage de l'infection chez la mère

Dépister l'infection par le VIH pour mieux prévenir la transmission mère-enfant. Cette question est centrale, mais néanmoins complexe dans les pays où les femmes enceintes méconnaissent majoritairement leur statut sérologique. Deux études soutenues par l'ANRS ont appréhendé, dans deux situations différentes, la faisabilité et l'acceptabilité du dépistage chez la femme enceinte en Afrique et en Asie.

CARTOUX M, MSELLATI P, MEDA N ET AL. Attitude of pregnant women towards HIV testing in Abidjan, Côte d'Ivoire and Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. Ditrane Study Group (ANRS 049 Clinical Trial). AIDS 1998; 12 (17): 2337-44

■ L'essai ANRS 049a a permis la réalisation d'une première étude d'envergure sur les raisons d'acceptation ou de refus du dépistage par les femmes enceintes dans les pays en développement. Cette étude a été menée auprès de 9 724 femmes consultant dans les maternités d'Abidjan (Côte d'Ivoire) et de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). Elle a révélé des taux élevés d'acceptation du test (entre 80 et 90%). En revanche, seules 58% des femmes à Bobo-Dioulasso et 80% à Abidjan ont pris connaissance des résultats. Les femmes séropositives étaient les plus nombreuses à ne pas revenir chercher les résultats du test. Cette étude a confirmé par ailleurs que le niveau élevé d'éducation des femmes et le mode d'intervention des conseillers étaient les facteurs les plus liés au refus de pratiquer le test.

SAMAN M, KRUY LS, GLAZIOU P ET AL. Feasibility of antenatal and late HIV testing in pregnant women, in Phnom Penh, Cambodia: the PERIKAM/ANRS 1205 study. AIDS 2002; 16 (6): 950-1

■ Au Cambodge, la fréquence des consultations prénatales est faible et la prévalence du VIH est de 2,6%. Le dépistage du VIH n'est que rarement proposé aux femmes enceintes qui viennent consulter. Cette étude visait à mesurer l'acceptabilité d'un test rapide de dépistage du VIH (test Determine[®], contrôlé, après l'accouchement, par un Western Blot) réalisé au cours de l'accouchement (au début ou pendant le travail). Une prophylaxie de la transmission mère-enfant par la névirapine était proposée aux femmes séropositives. Les résultats préliminaires de cette étude (à 1 an) ont indiqué qu'il s'agissait d'une stratégie bien acceptée dans le contexte cambodgien.

Essais thérapeutiques

L'ANRS s'est investie très tôt dans les essais thérapeutiques visant à prévenir la transmission mère-enfant dans les pays du Sud.

Les résultats positifs observés dans ces études ont été corroborés par de nombreuses équipes internationales. Ils ont servi à l'élaboration, par l'OMS et l'Onusida, en 2000, de recommandations pour l'Afrique. De nouvelles questions de recherche sont aujourd'hui posées dans des projets menés sous l'égide de l'ANRS : importance et prévention de la transmission par le lait maternel, faisabilité et efficacité de différentes combinaisons antirétrovirales, prise en charge et traitement des enfants infectés.

DABIS F, MSELLATI P, MEDA N ET AL. 6-month efficacy, tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso : a double-blind placebo-controlled multicentre trial. Ditrane Study Group (ANRS 049 Clinical Trial). *Lancet* 1999, 353 (9155) : 786-92

■ L'essai ANRS 049a visait à évaluer la tolérance et l'efficacité sur la transmission mère-enfant du VIH d'un traitement court d'AZT dans une population africaine de femmes enceintes pratiquant l'allaitement maternel à Abidjan (Côte d'Ivoire) et à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso).

Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo. Quatre cent vingt et une femmes ont été incluses : 214 ont reçu de l'AZT, 217 un placebo. Les premières ont reçu à partir de 36 semaines d'aménorrhée 300 mg d'AZT deux fois par jour, une dose unique de 600 mg à l'accouchement et deux fois 300 mg par jour pendant les sept premiers jours de post-partum. Les secondes ont reçu le même régime de placebo.

A l'âge de 6 mois, 18 % des enfants du groupe AZT contre 27,5 % du groupe placebo étaient infectés, soit une réduction du taux de transmission par l'AZT de 38 % (IC 95 % : 5-60 ; $p = 0,027$). Aucun effet indésirable grave, biologique ou clinique, n'a été rapporté chez les mères ou les enfants.

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 (9195): 2050-1

■ Le suivi, pendant quinze mois, des enfants de l'essai ANRS 049a a confirmé l'intérêt d'un traitement court d'AZT chez des femmes africaines pratiquant l'allaitement maternel. L'efficacité de l'AZT observée à 6 mois persiste après 15 mois d'allaitement par rapport au placebo (réduction de 30 %; IC 95 % : 2-52), mais le nombre d'enfants infectés augmente avec la durée de l'allaitement.

DABIS F, ELENGA N, MEDA N ET AL. 18-month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001, 15 (6): 771-9

■ Issue également de l'essai ANRS 049a, cette étude a montré que la mortalité infantile chez les enfants nés de mères séropositives était très élevée: le taux de mortalité à 18 mois était de 176/1 000 dans le groupe AZT et de 221/1 000 dans le groupe placebo. Le risque de mortalité était lié à deux facteurs: le nombre de lymphocytes CD4 de la mère pendant la grossesse (RR = 3,25 et IC 95 % : 1,3-8,4 quand le nombre de lymphocytes CD4 à l'inclusion dans l'essai était inférieur à 200/mm³) et l'infection de l'enfant par le VIH.

Parmi les 101 enfants infectés de l'étude, 51 étaient décédés avant l'âge de 8 mois, ce qui représentait un des taux les plus élevés rapportés dans la littérature. Cependant le risque était diminué chez les enfants infectés dont les mères avaient reçu de l'AZT en péri-partum (RR = 0,18; IC 95 % : 0,10-0,50).

LEROY V, KARON JM, ALIOUM A ET AL. FOR THE WEST AFRICA PMTCT STUDY GROUP. 24-month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; 16 (4): 631-41

■ Cet article regroupe les données de deux études randomisées ayant montré l'efficacité à 6 mois de vie d'un régime court d'AZT (essai ANRS 049 et projet Retro-CI, Abidjan). Il montre que le bénéfice du traitement préventif se maintient au cours du temps chez les femmes pratiquant un allaitement maternel prolongé, mais qu'il diminue avec le temps du fait de la transmission continue du VIH par le lait. Ceci est d'autant plus vrai chez les femmes à un stade plus avancé de la maladie (CD4 < 500/mm³) au moment de l'accouchement.

Autres références

MSELATTI P, MEDA N, LEROY V ET AL. Safety and acceptability of vaginal disinfection with benzalkonium chloride in HIV infected pregnant women in west Africa : ANRS 049b phase II randomised, double blinded placebo controlled trial. *Sex Transm Infect* 1999 ; 75 (6) : 420-5

LEROY V, MONTCHO C, MANIGART O ET AL. DITRAME STUDY GROUP. Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa : DITRAME ANRS 049a trial. *AIDS* 2001 ; 15 (4) : 517-22

Projets en cours dans les pays en développement

Etude ANRS 1201 : Evaluation d'interventions peri-partum dirigées vers l'infection à VIH de la mère à l'enfant en Afrique. *F. Dabis, C. Welffens-Ekra*

■ Cette étude vise à évaluer l'efficacité d'un traitement péri-partum de la femme séropositive au VIH et du nouveau-né par une combinaison de 2 ou 3 antirétroviraux (AZT, névirapine ou AZT, 3TC, névirapine). Ces traitements seront administrés à mille cinq cent femmes enceintes et leur nouveau-né. On espère obtenir, avec la bithérapie, un taux de transmission de 5% lorsque le traitement aura été initié chez la mère entre la 32^e et la 36^e semaine et de 7,5% quand il aura été institué en fin de grossesse.

Etude ANRS 1202 : Evaluation d'interventions post-partum dirigées vers l'infection à VIH de la mère à l'enfant en Afrique. *V. Leroy, C. Welffens-Ekra*

■ Cette étude consiste à proposer de façon systématique différentes alternatives à l'allaitement maternel pour les femmes issues de l'étude ANRS 1201 : soit le lait artificiel dès la naissance, soit l'allaitement maternel le moins longtemps possible (3 mois), remplacé ensuite par l'allaitement artificiel. Les femmes refusant le lait artificiel seront intégrées dans un 3^e groupe dans lequel des messages sur la nécessité d'un allaitement maternel exclusif seront prodigués.

Les nourrissons seront supplémentés en vitamine A à partir du sixième mois et bénéficieront d'une prophylaxie par cotrimoxazole à partir de deux mois.

Etude ANRS 1209 : Surveillance d'un programme de réduction de la transmission mère-enfant du VIH à Abidjan : FSTI-SAFE. *F. Dabis, C. Welffens-Ekra*

■ Cette étude s'attache à la surveillance des éventuels effets indésirables des traitements antirétroviraux administrés *in utero* et susceptibles d'affecter, à court ou moyen terme, les enfants. Les signes cliniques et biologiques évocateurs d'une toxicité mitochondriale (acidose lactique, anémie, signes neurologiques...) seront particulièrement étudiés.

Étude ANRS 1253 : Connaissance du statut sérologique maternel vis-à-vis de l'infection par le VIH et comportements en matière de sexualité, de procréation et d'alimentation du nourrisson à Abidjan. *A. Desgrees du Lou, B. Zanou*

■ Ce projet de sciences sociales, de nature anthropologique, complète ce programme : il analyse l'impact de la connaissance ou non par les mères de leur statut sérologique sur leurs comportements en matière de sexualité, de procréation et d'alimentation du nourrisson.

Ces quatre études s'intègrent dans un programme ANRS « Ditrème plus » qui se déroule sur le site d'Abidjan, et fait suite au premier programme ANRS 049 « Ditrème » réalisé entre 1995 et 1999.

Étude ANRS 1208 : Névirapine et zidovudine pour la prévention de la transmission périnatale du VIH-1 en Thaïlande. *M. Lallemand, V. Thaineua*

■ En Thaïlande, la prophylaxie par l'AZT, associée à l'allaitement artificiel, fait dorénavant partie des recommandations de prise en charge. Le traitement débuté chez la mère dès la 34^e semaine de grossesse, est complété par une dose de charge pendant le travail, ainsi que toutes les six heures pendant quatre semaines chez l'enfant.

Le projet ANRS 1208 est un essai thérapeutique randomisé, en double aveugle, comportant trois groupes de traitement : AZT/placebo, AZT/névirapine administrés à la mère et l'enfant, et AZT/névirapine administré uniquement à la mère (l'enfant reçoit un placebo). Ce projet permettra d'évaluer le bénéfice de l'adjonction à l'AZT d'un traitement par la névirapine en une prise en début de travail, et une prise chez l'enfant 48 à 72 heures après la naissance. Le bénéfice attendu de cette association est une diminution de moitié du taux de transmission (de 8 % à 4 %) du VIH par rapport à la prophylaxie classique par AZT seul. Il permettra aussi de savoir si la névirapine doit obligatoirement être donnée à la mère et à l'enfant ou si le traitement de la mère seule suffit.

Étude ANRS 1244 : Suivi médical et thérapeutique d'une cohorte d'enfants infectés par le VIH-1 à Abidjan, Côte d'Ivoire. *P. Msellati, P. Fassinou*

■ Ce projet s'intéresse à l'enfant de plus de 18 mois infecté par le VIH. Il a pour objectifs, dans le contexte des pays en développement, d'estimer l'incidence des principales affections, bactériennes et opportunistes, selon le stade clinique et

biologique de l'infection, d'évaluer l'incidence de la morbidité et de la mortalité, et leur évolution au cours du temps chez les enfants avant traitement et sous traitement antirétroviral. Il vise également à identifier les facteurs associés à une bonne observance des traitements prolongés (prophylaxie des infections opportunistes, traitements antituberculeux et antirétroviraux).

AUTRES ÉTUDES EN COURS

ANRS 1234 : Prévention de la transmission du VIH par le lait maternel en Afrique subsaharienne. *L. Bélec, P. Martin*

ANRS 1205 : Etude pilote de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH au Cambodge. *J.F. Delfraissy, L.S. Kruy*

ANRS 1267 : Effet sur l'environnement placentaire des traitements antirétroviraux préventifs de la transmission mère-enfant du VIH-1. *E. Menu, M. Lallemand*

ANRS 1221 : Etude des déterminants potentiels associés à l'absence de progression clinique de l'infection à VIH chez l'enfant à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso et à Bamako, Mali. *P. Van de Perre, S. Diagbouga*

ANRS 1271 : Déterminants de la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant par l'allaitement maternel : un programme de recherche multicentrique et multidisciplinaire. *P. Van de Perre, N. Meda*

Les études anthropologiques

DESCLAUX A., TAVERNE B. Allaitement et VIH en Afrique de l'Ouest. De l'anthropologie à la santé publique. Paris 2000, *Karthala, Collection médecines du monde*, 556 p.

■ Dans l'objectif d'élucider les facteurs socio-culturels qui favorisent la transmission du VIH de la mère à l'enfant et les conditions culturelles de la prévention, des enquêtes ont été réalisées au Burkina Faso et en Côte-d'Ivoire. Une étude ethnologique de l'allaitement maternel normal et pathologique a été menée dans trois groupes ethniques (Mossi, Bobo Madaré et Peul) et dans des populations urbaines ; les pratiques en matière d'allaitement et d'alimentation de l'enfant en situation ordinaire et en cas de maladie ou de décès de la mère ont été analysées. Par ailleurs, l'étude des perceptions et pratiques préventives de femmes séropositives informées de leur statut, de la faisabilité et de l'acceptabilité des mesures préventives proposées au plan international ainsi que l'analyse du traitement de l'allaitement maternel dans le système de soins, ont complété ce travail. Ces éléments ont permis de définir une série de recommandations stratégiques pour la mise en place de programmes de prévention en Afrique.

DESCLAUX A, EGROT M, CADART ML ET AL. Interprétations médicales et maternelles de la transmission mère-enfant du VIH et processus de décision en matière de procréation. *Ethnologies comparées* 2001, 3, [<http://alor.univ-montp3.fr/cerce/revue.htm>]

■ Dans les pays du Nord, de plus en plus de couples, dont au moins l'un des partenaires est séropositif pour le VIH, envisagent d'avoir un enfant. L'attitude médicale face à cette demande a changé depuis 1994 du fait des acquis de la prévention qui ont réduit le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant à moins de 2 %. Cette étude avait pour objectif de préciser les interprétations du risque d'infection par le VIH que font les médecins, les femmes et les couples, les modalités du conseil et les facteurs pris en compte par les médecins, ainsi que le vécu des femmes et des couples. L'enquête qualitative a consisté en entretiens auprès de femmes et de couples, et auprès de médecins, dans deux régions françaises (Provence Alpes Côte-d'Azur et Midi-Pyrénées). Ses résultats ont renseigné sur la diversité des acteurs impliqués, les perceptions médicales et maternelles du risque infectieux, les facteurs entrant en jeu dans la décision, les itinéraires de prise en charge. Ils ont révélé la complexité des choix décisionnels, et les difficultés qu'éprouvent les différents protagonistes.

Autres références

BLANCHE S, MAYAUX MJ, VEBER F ET AL. Separation between HIV-positive women and their children : the French prospective study, 1986 through 1993. *Am J Public Health* 1996 ; 86 (3) : 376-81

FUNCK-BRENTANO I, COSTAGLIOLA D, SEIBEL N ET AL. Patterns of disclosure and perceptions of the human immunodeficiency virus in infected elementary school-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997 ; 151 (10) : 978-85

TAVERNE B. Représentations de la transmission mère-enfant du sida, perception du risque et messages d'information sanitaire au Burkina Faso. *Cahiers Santé* 1999, 9 (3) : 195-9

FOURQUET F, LE CHENADEC J, MAYAUX MJ ET AL. ; SEROCO GROUP ; SEROGEST GROUP Reproductive behaviour of HIV-infected women living in France, according to geographical origin. *AIDS* 2001 ; 15 (16) : 2193-6

Transmission
of **HIV**
from **mother**
to **child**

anRS) Recherches sur/Research on

SUMMARY

The **mother**

| | |
|--|-------|
| Timing of HIV transmission | p. 46 |
| Mechanisms of HIV transmission | p. 48 |
| Risk factors during pregnancy and delivery | p. 51 |
| Clinical trials | p. 55 |
| Toxicity and resistance to antiretrovirals | p. 57 |

The **child**

| | |
|-----------------------------|-------|
| Diagnosis of HIV infection | p. 60 |
| HIV disease characteristics | p. 62 |
| Clinical trials | p. 66 |

The **developing** countries

| | |
|---------------------------------------|-------|
| Screening for infection in the mother | p. 70 |
| Clinical trials | p. 71 |
| Ongoing projects | p. 74 |

The **anthropological** studies

| | |
|--|------|
| Version française/ <i>french version</i> | p. 1 |
|--|------|

INTRODUCTION

In the 21 years since the start of the AIDS epidemic, the human cost has been enormous: 4.7 million children have died and 2.7 million under-15s are now living with HIV/AIDS. If HIV-infected mothers remain untreated, by the year 2010, the number of orphans will exceed the 40 million mark. This sorry state of affairs and the alarming outlook contrast with the situation in the developed world, where therapeutic management of infected mothers has meant that very few children are now born seropositive.

This is not the case in sub-Saharan Africa where the rate of mother-to-child HIV transmission ranges between 20 and 35%, or in South Africa where the prevalence of HIV infection in antenatal clinics is of 25%.

And yet short-term antiretroviral therapy has proved effective in reducing perinatal HIV transmission in countries that are medically and economically underdeveloped. Most countries have the healthcare infrastructure required for delivery of antiretroviral treatments. The cost of antiretrovirals has dropped considerably and nevirapine is often made available to African countries participating in Prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) programs.

Yet despite all these advances it cannot be denied that the administration of prophylactic treatments lags far behind what it should be, if it is to stem, at long last, the inexorable tide of HIV/AIDS seen over the last two decades.

Advances in therapy and prevention, which have yet to be applied on the ground, are the fruit of the efforts deployed by international institutes which, like the ANRS, have from the outset been committed to research programs. The ANRS, for instance, set up in France at the start of the epidemic the French pediatric cohort (EPF, ANRS EP13) which has since yielded epidemiological, virological and clinical findings on mother-to-child HIV transmission. The ANRS also took part at a very early stage in large-scale international therapeutic studies (like ACTG 076/ANRS 024) on the prevention of HIV transmission.

This dedication is unwavering as there is still much to learn regarding the role of maternal breastfeeding, the potential toxicity of some treatments, the frequency and impact of mutations linked to drug administration, and other questions.

This document provides an overview of the 20 years of research supported by the ANRS. I hope that the forty or so examples that we have selected and summarized here will illustrate the unflinching dedication of the ANRS to the fight against HIV/AIDS in the developing countries, a commitment which now more than ever is a priority.

Michel Kazatchkine
Director of l'ANRS

EDITORIAL BOARD

Brigitte Bazin, *ANRS*

Séverine Blesson, *ANRS*

Elisabeth Fischer, *ANRS*

Isabelle Heard, *Hôpital européen Georges Pompidou*

DOCUMENT PRODUCED by

the Scientific information and communication office

Translated from French by David Marsh



The mother

Timing of transmission

In studies conducted in France (ANRS EP 13, French perinatal cohort studies) and in Africa, research teams funded by the ANRS have helped to show that mother-to-child HIV transmission can occur during pregnancy, delivery or post-partum in breast milk.

ROUZILOUX C, COSTAGLIOLA D, BURGARD M ET AL. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov Model. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (12): 1330-7

■ In this study, the timing of mother-to-child HIV-1 transmission was estimated from analysis of the kinetics of viral replication and of the immune response of the child. A Markov model was used to analyze data from viral cultures, PCR, serum antigen assay and Western blot in 95 HIV-infected children from whom at least one blood sample was collected during the first 14 days of life. This model was used to estimate the timing of viral transmission, the interval between birth and the appearance of detectable virus, and between birth and seroconversion. The model indicated that one third of the children had been infected in utero, less than two months before delivery. In the other 65% of cases (95% CI: 22-92), infection occurred at birth. The median period between birth and the emergence of detectable viral markers was 10 days (95% CI: 6-14), with a 95th percentile at 56 days. These findings suggest that HIV infection can be diagnosed during the first three months of life, and that mother-to-child HIV-1 transmission seems to occur either late in pregnancy or at delivery.

BROSSARD Y, AUBIN JT, MANDELBROT L ET AL. Frequency of early in utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *AIDS* 1995;9(4):359-66

■ This study investigated the possibility of HIV transmission during the second trimester of pregnancy. DNA-PCR tests were done on thymuses of 100 fetuses collected following spontaneous abortion, in utero death or elective termination of pregnancy. Two thymuses tested positive, showing that early transmission occurs but is rarer than transmission late in pregnancy.

BECQUART P, GARIN B, SÉPOU A ET AL. High incidence of early postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Bangui, Central African Republic. *J Infect Dis* 1998; 177(6):1770-1

■ The study was performed at Bangui (Central African Republic) in 43 children born to infected mothers. The aim was to assess the risk of HIV transmission during the first six months of breastfeeding. The early transmission of the virus to the child was attested by PCR that was negative at birth and at one month, but positive at 6 months. Eight children (19%) were contaminated by HIV-1 during the first six months of breastfeeding. This study suggests that there is a risk of early transmission through breastfeeding.

Other references

ROUZIQUX C, COSTAGLIOLA D, BURGARD M ET AL. AND THE HIV INFECTION IN NEWBORNS FRENCH COLLABORATIVE STUDY GROUP. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status. The HIV infection in newborns French Collaborative Study Group. *AIDS* 1993;7(suppl 2):S49-S52

CHOUQUET C, RICHARDSON S, BURGARD M ET AL. Timing of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission from mother-to-child: Bayesian estimation using a mixture. *Stat Med* 1999;18(7):815-33

Mechanisms of HIV transmission

The mechanisms of mother-to-child HIV transmission are poorly understood. The transmission can occur transplacentally, vertically, through direct contact with genital secretions or the mother's blood, or in breast milk. Several basic research studies have attempted to clarify the molecular mechanisms of the passage of the virus through the placental barrier. Although HIV receptors are expressed at the surface of trophoblastic cells, the route of entry of the virus into these cells and above all the passage into the fetus remain to be determined.

MOGNETTI B, MOUSSA M, CROITORU J ET AL. HIV-1 co-receptor expression on trophoblastic cells from early placentas and permissivity to infection by several HIV-1 primary isolates. *Clin Exp Immunol* 2000;119(3):486-92

■ The expression of CD4 receptors and CCR3, CXCR4 and CCR5 coreceptors was detected in early placentas (4-6 weeks). The trophoblastic cells had allowed the entry of the primary isolates of the virus, but no viral replication was detected. The infection was not blocked either by chemokines or by an antibody directed against CD4, suggesting that viral entry in vitro might occur through a mechanism independent of both CD4 and coreceptors.

LAGAYE S, DERRIEN M, MENU E ET AL. Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasispecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J Virol* 2001; 75(10):4780-91

■ A model of the interaction between the virus, the infected maternal cells and the trophoblast was developed in vitro by using choriocarcinoma (BeWo) cells and mononucleated cells infected by HIV. This model seemed to reproduce in part the first stages of mother-to-child transmission in vivo, and notably the process of selection of maternal HIV type 1 variants demonstrated in the study of E. Menu et al. (1999).

MENU E, MBOPI-KÉOU FX, LAGAYE S ET AL. Selection of maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in human placenta. European network for in utero transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 1999;179(1): 44-51

■ To determine the mechanisms by which HIV-1 crosses the placenta into the fetal blood, a study was done of matched samples (n=12) of maternal blood, term placentas and infant blood obtained from a cohort of pregnant women in Cameroon infected by subtype A viruses. PCR showed that HIV-1 sequences were present at different levels in all placentas. Multiple HIV-1 quasispecies were found in maternal peripheral blood mononuclear cells, but few variants were seen in the chorionic villi and the trophoblastic cells of the placenta. The presence of sequences in all the term placentas contrasted with the low frequency of detection of the tat, gag and env sequences in neonates. This study also suggests that the viral variants of the mother underwent selection during their passage through the cells of the placenta villi.

MANDELBROT L, BURGARD M, TEGLAS JP ET AL. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS* 1999;13(15):2143-9

■ A multicenter study in 120 neonates of the French perinatal cohort studies (ANRS EP 13) showed that HIV RNA was present in gastric aspirates of 30% of children at birth. The exposure of the neonate to HIV via the oral route occurred frequently and might be one of the routes of transmission at delivery. However, no correlation has been established between the presence of viral RNA in the gastric fluid and infection of the neonate.

Other references

DAVID FJ, AUTRAN B, TRAN HC ET AL. Human trophoblast cells express CD4 and are permissive for productive infection with HIV-1. *Clin Exp Immunol* 1992; 88 (1):10-6

BLANCHE S, MAYAUX MJ, SIMON F ET AL. Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:502-6

DAVID FJ, TRAN HC, SERPENTE N ET AL. HIV infection of choriocarcinoma cell lines derived from human placenta: the role of membrane CD4 and Fc-Rs into HIV entry. *Virology* 1995;208(2):784-8

BECQUART P, HOCINI H, GARIN B ET AL. Compartmentalization of the IgG immune response to HIV-1 in breast milk. *AIDS* 1999;13(11):1323-31

BECQUART P, HOCINI H, LEVY M ET AL. Secretory anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in colostrum and breast milk are not a major determinant of the protection of early postnatal transmission of HIV. *J Infect Dis* 2000;181(2):532-9

■ The maternal antibodies transmitted by breastfeeding protect the child against infections during the maturation of its immune system. However, a study in women who transmitted HIV to their child by breastfeeding, and others who did not, indicated the presence of secretory IgA and IgG directed against gp160 in all breast milk samples tested. These results suggest that the mucosal humoral immunity is not a determinant factor in protection against viral transmission by breastfeeding.

COULOMB-L'HERMINE A, EMILIE D, DURAND-GASSELIN I ET AL. SDF-1 production by placental cells: a potential mechanism of inhibition of mother-to-fetus HIV transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(11):1097-8

TSCHERNING-CASPER C, VODROS D, MENU E ET AL. Coreceptor usage of HIV-1 isolates representing different genetic subtypes obtained from pregnant Cameroonian women. European network for in utero transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24(1):1-9

MOUSSA M, ROQUES P, FIEVET N ET AL. Placental cytokine and chemokine production in HIV-1-infected women: trophoblast cells show a different pattern compared to cells from HIV-negative women. *Clin Exp Immunol* 2001;125(3):455-64

Risk factors during pregnancy and delivery

Several investigations conducted in the framework of the French perinatal cohort studies (ANRS EP 13) have shown that mother-to-child transmission depends on the mother's state of health, and on obstetrical factors.

MAYAUX MJ, BLANCHE S, ROUZIUX C ET AL. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: the French Cohort Study: 7 years of follow-up observation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8(2):188-94

■ This study was the first to analyze the maternal factors associated with perinatal transmission of HIV-1 in the French pediatric cohort (EPF, ANRS EP13). The rate of transmission in 1994 was $20.2 \pm 2.7\%$ among the 848 mother-child couples included. This percentage remained stable with time and was not influenced by the method of delivery or the cause of maternal infection, nor by the ethnic origin of the mother. The rate of transmission was twice as high in the breastfed infants as in the bottle-fed infants (40 vs. 19%, $p < 0.04$). Two factors were associated with an increase in the risk of transmission: p24 antigen (odds ratio: 3.1, 95% CI: 1.5-6.2, $p < 0.003$) and advanced maternal age ($p < 0.05$). The risk of transmission rose from 15% for the women whose CD4 lymphocyte count was above $600/\text{mm}^3$ to 43% for those with counts below $200/\text{mm}^3$. These results pointed to a link between the degree of immunodepression of the mother and the rate of transmission to the child.

MAYAUX MJ, DUSSAIX E, ISOPET J ET AL. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. *J Infect Dis* 1997;175(1): 172-5

■ The link between maternal viral load during pregnancy and HIV transmission to the child was investigated in a prospective study carried out between 1989 and 1994 in 320 HIV-infected women followed in the French perinatal cohort studies (EPF, ANRS EP13). In those women who did not receive antiretroviral treatment,

the viral load was 3.6-log_{10} at the time of delivery and 15% of the women had a viral load below the detection threshold. The women born in sub-Saharan Africa had a lower plasma viral load, whereas the distribution of CD4 lymphocytes in this population was equivalent to that of the other women. Among the 236 children studied, $19\% \pm 5\%$ were infected. The rate of transmission was 12% (95% CI: 5-22) for the women with a viral load below 1 000 copies/ml versus 29% ($\pm 10\%$) when their viral load was greater than 10 000 copies/ml ($p < 0.02$).

MANDELROT L, MAYAUX MJ, BONGAIN A ET AL. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3): 661-7

■ In the monitoring of 1 632 children of the French pediatric cohort (EPF, ANRS EP 13), 310 of whom were infected by HIV-1 ($19\% \pm 1.9\%$), an increased risk of HIV transmission was detected during events occurring in pregnancy, such as amniocentesis and amnioscopy (33.8% vs. 18.5%, $p < 0.003$), sexually transmitted diseases (26.4% vs. 17.3%, $p < 0.003$), preterm delivery (25.5% vs. 17.9%, $p < 0.02$), premature rupture of the membranes (23.8% vs. 17.1%, $p < 0.009$), hemorrhage in labor (34.4% vs. 18.1%, $p < 0.03$) and bloody amniotic fluid (60% vs. 17.2%, $p < 10^{-5}$). On the other hand, the rate of transmission was not modified by planned or emergency cesarean section, use of forceps, or episiotomy. The obstetrical maneuvers therefore did not alter the rate of HIV transmission, except for highly invasive procedures (amniocentesis and amnioscopy) which should therefore be avoided.

THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001;15: 357-68

■ A recent meta-analysis of 15 prospective cohort studies, including EPF (ANRS EP 13), has confirmed the importance of the duration of ruptured membranes as a risk factor in transmission: the risk of vertical HIV transmission increased by about 2% when the duration of ruptured membranes increased by one hour (OR: 1.02; 95% CI: 1.01-1.04 at each one-hour increment). Among women diagnosed with AIDS, the probability of transmission increased from 8 to 31% when the duration of ruptured membranes was 2 and 24 hours, respectively ($p < 0.01$).

MANDELBROT L, LE CHENADEC J, BERREBI A ET AL. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280 (1):55-60

■ This study analyzed the effect of the mode of delivery on perinatal HIV transmission in 1 877 untreated and 872 zidovudine-treated pregnancies. Cesarean deliveries were either programmed before the start of labor or done as an emergency. In the women without prophylactic treatment, no difference in transmission was found between vaginal delivery and cesarean delivery. In the treated women, the rate of transmission was significantly lower in the case of elective cesarean delivery (0.8%) than in vaginal delivery (6.6%) or emergency cesarean delivery (11.4%, $p < 0.002$). Thus the combination of zidovudine prophylaxis with elective cesarean delivery could substantially lower the rate of mother-to-child transmission.

THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial (ANRS 050). *Lancet* 1999;357: 1035-9

■ This prospective study compared the rate of vertical HIV-1 transmission in two groups of seropositive women randomised at 32 weeks of pregnancy according to their mode of delivery: some underwent elective cesarean delivery at 38 weeks, others gave birth vaginally. The study included 370 children of known infection status (viral culture or PCR, serology at 18 months).

The rate of infection was 1.8% (3 in 170 children) in the case of cesarean delivery and 10.5% (21 in 200 children) when the women gave birth vaginally ($p < 0.001$). Post-partum complications were moderately serious in the two groups.

This study shows that elective cesarean delivery significantly reduced the rate of mother-to-child HIV-1 transmission, without increasing the risk of maternal complications.

Other references

BLANCHE S, MAYAUX MJ, ROUZIOUX C ET AL. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994;330(5):308-12

DUNN DT, NEWELL ML, MAYAUX MJ ET AL. AND PERINATAL AIDS COLLABORATIVE TRANSMISSION STUDIES. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review of prospective studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(10):1064-6

SPELRLING RS, SHAPIRO DE, COOMBS RW ET AL. 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(22):1621-9

SHAPIRO DE, SPELRLING RS, MANDELROT L ET AL. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999;94(6):897-908

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(13):977-87

CHAIX ML, MANIGART O, LETOURNEUR F ET AL. Diversity of HIV-1 genetic subtypes in France, in the context of mother-to-child transmission. *AIDS* 2000;14(3):327-8

IOANNIDIS JP, ABRAMS EJ, AMMANN A ET AL. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1 000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183(4): 539-45

Clinical trials

The ANRS has been involved in major clinical trials of prevention of mother-to-child HIV transmission, either as instigator or in partnership with international institutions like the National Institutes of Health (United States) or the Medical Research Council (United Kingdom). The rate of HIV transmission is currently around 2% in the developed countries.

CONNOR EM, SPERLING RS, GELBER R ET AL. FOR THE PEDIATRIC AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 076 STUDY GROUP. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-80

■ **ACTG 076 / ANRS 024 trial:** The aim of this double-blind, placebo-controlled study was to determine the efficacy and safety of zidovudine in diminishing the rate of mother-to-child HIV transmission. The treated women were given 100 mg of zidovudine orally five times a day during their pregnancy, then 2 mg/kg intravenously during labor. Newborns were given 2 mg/kg zidovudine every 6 hours for 6 weeks. The proportion of children infected at 18 months in a total of 363 births was estimated by Kaplan-Meier method as 8.3% (95% CI: 3.9-12.8) in the treated group and 25.5% (95% CI: 18.4-32.5) in the placebo group. The side effects of zidovudine were moderate in mother and child alike. In conclusion, the ante- and peripartum treatment by zidovudine, combined with that of the newborn, reduced risk of HIV transmission by two thirds (67.5%, 95% CI: 40.7-82.1; $p = 6.10^{-5}$) in the mothers who had no previous antiretroviral treatment and whose HIV symptoms were moderate.

MAYAUX MJ, TEGLAS JP, MANDELBROT L ET AL. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus-1 transmission in France. *J of Pediatrics* 1997;131:857-62

■ A large drop in the rate of transmission, from 14% ($\pm 6\%$) before 1994 to 5% ($\pm 2\%$), was observed in France during the two years following large-scale prescription of zidovudine, regardless of the maternal CD4 lymphocyte count.

MANDELBROT L, LANDREAU-MASCARO A, REKACEWICZ C ET AL. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285(16):2083-92

■ **ANRS 075 trial:** Conducted in France from February 1997 to September 1998, this trial had four goals: (1) to assess the safety of the zidovudine-lamivudine combination, particularly in children, (2) to measure the efficacy of this drug combination on the maternal plasma viral load, (3) to study the acquisition of resistance mutations, (4) to investigate mother-to-child HIV transmission. HIV-seropositive pregnant women were given zidovudine according to the regimen of trial ACTG 076 / ANRS 024 and lamivudine was added from the 32nd week of pregnancy till delivery. The newborn was given zidovudine-lamivudine until the age of 6 weeks. The efficacy of this combination in preventing mother-to-child HIV transmission was unquestionable since only seven of the 437 exposed children were contaminated (1.6%, 95% CI: 0.7-3.3%). The rate of transmission was equivalent whether the women had a prophylactic cesarean delivery or not. The decrease in viral load between inclusion in the trial and delivery was a median 1.24 log copies/ml. In the children, the most frequently observed serious adverse events were neutropenia (81 cases) and anemia (68 cases), requiring blood transfusion in 9 children and premature discontinuation of treatment before the age of 6 weeks in 19 children. Two children died at one year from neurological complications related to mitochondrial dysfunction. This drug combination reduced the rate of mother-to-child HIV transmission, but brought to light the potential importance of adverse reactions and the frequency of resistance mutations.

DOREBAUM A FOR THE PACTG 316 STUDY TEAM. Addition of two-dose intrapartum/newborn nevirapine to standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV-1 transmission. *J Infect Dis*, in press

■ **ACTG 316 / ANRS 083 trial:** This phase III trial in women given antiretroviral treatment was designed to evaluate how effective vs. placebo the addition of nevirapine (200 mg *per os* at the start of labor in the mother and 2 mg/kg at 48-72 hours of life in the child) is in reducing vertical transmission. 1 506 mother-child couples were randomized. In the 1 248 children with a determined HIV infection status, this study provided no evidence of any benefit of nevirapine when the women were already receiving an antiretroviral treatment during pregnancy (rate of transmission of 1.4% with nevirapine vs. 1.5% with placebo, $p=0.98$).

Toxicity and resistance to antiretrovirals

French teams have published several studies on the consequences for the child of antiretroviral treatments administered *in utero*. In an international partnership (mostly with the United States), an ANRS working group is pursuing surveys and in-depth studies of the risks of mitochondrial dysfunction in children.

BLANCHE S, TARDIEU M, RUSTIN P ET AL. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354:1084-9

■ The existence of mitochondrial dysfunction was revealed in eight children in the French pediatric cohort (EPF, ANRS EP 13) who were exposed *in utero* to an antiretroviral treatment designed to reduce the risk of HIV transmission. Five of these children, three of whom died, presented serious neurological symptoms (epilepsy, loss of vision, hypotonia, associated with demyelination and cortical necrosis). Three children were asymptomatic but presented abnormal laboratory data or neurological disorders (increases in blood lactate, pancreatic and hepatic constants, electroretinographic abnormalities). Four children had been exposed to zidovudine plus lamivudine and four to zidovudine alone. No child was infected with HIV. All children had low activity of respiratory-chain complexes I or IV, or both, months or years after the end of antiretroviral treatment.

These results prompted further evaluation of the toxicity of antiretrovirals in children. They also suggested that combinations of several drugs with the same mode of action should be avoided, as their toxic effects could prove cumulative.

B. MASQUELIER, CHAIX ML, BURGARD M ET AL. Zidovudine genotypic resistance in HIV-1-infected newborns in the French perinatal cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(2):99-104

■ This retrospective study evaluated the frequency of genotypic resistance to zidovudine in HIV-infected neonates. The nucleotide sequence of the virus was analyzed in plasma samples from 34 children and 18 mothers. Seven children (20%)

presented zidovudine resistance-encoding mutations. Evidence of mother-to-child transmission of the resistant HIV-1 strain was found in four cases. The presence of zidovudine resistance mutations in the neonates correlated with a longer exposure of the mother to the drug. In the context of marked HIV-1 variability, zidovudine resistance may be one of the factors contributing to mother-to-child transmission.

CUNNINGHAM CK, CHAIX ML, REKACEWICZ C ET AL. Development of resistance mutations in women on standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV-1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trial group protocol 316. *JAMA, in press*

■ The development of resistance mutations in African women given a single dose of nevirapine was revealed for the first time in the trial known as HIVNET 012. The ACTG 316 / ANRS 083 trial was conducted in Caucasian women given two- or three-agent antiretroviral therapy and whose CD4 lymphocyte count and viral load at delivery were well controlled. Nevirapine resistance mutations were found in 15% of the women after delivery, independently of the CD4 lymphocyte count or the viral load and HIV subtype.

Other references

LANDREAU-MASCARO A, BARRET B, MAYAUX MJ ET AL. AND THE FRENCH PERINATAL COHORT STUDY GROUP. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 2002; 359(9306):583-4



The child

Diagnosis of HIV infection

Teams supported by the ANRS have contributed to validation of effective methods for increasingly early diagnosis of infection in neonates.

BURGARD M, MAYAUX MJ, BLANCHE S ET AL. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. *N Engl J Med* 1992;327(17):1192-7

■ The diagnostic worth of viral culture was evaluated using samples collected in the first two weeks of life from 181 infants born to HIV-seropositive mothers and included in the French perinatal cohort studies (ANRS EP 13). Viral culture only allowed identification of half of the infected children (sensitivity 48%, 95% CI: 32-63), but its specificity was 100% (95% CI: 97-100). The sensitivity of serum p24 antigen at birth was 18%, with 100% specificity. The moderate sensitivity of the viral culture prompted the authors to suggest that vertical transmission of HIV may occur late in pregnancy or during delivery.

DELAMARE C, BURGARD M, MAYAUX MJ ET AL. AND THE FRENCH PEDIATRIC COHORT STUDY GROUP. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;15(2):121-5

■ The purposes of this study were to evaluate the frequency of detection of HIV RNA using nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) in the plasma of neonates born to HIV-seropositive mothers, and to determine the diagnostic value of NASBA in the neonatal period. This study was conducted in 96 children included in the French perinatal cohort studies (ANRS EP 13). NASBA detected HIV RNA in the plasma with a sensitivity of 25% (95% CI: 13-37) and a specificity of 100% (95% CI > 96-100), values equivalent to those of DNA measurement by PCR and of viral culture for the diagnosis of infants infected with subtype B. This standardized method which gave rapid results for a small volume of plasma, proved valuable for large-scale diagnosis.

ROUET F, MONTCHO C, ROUZIUX C ET AL. Early diagnosis of paediatric HIV-1 infection among African breast-fed children using a quantitative plasma HIV RNA assay. *AIDS* 2001;15(14):1849-56

This study was designed to evaluate the efficacy of a technique for quantifying plasma HIV-1 RNA by using a branched DNA (bDNA) assay to establish the diagnosis of the infection in African breastfed infants. It was conducted in 53 children included in the Ditrane ANRS 049a trial. The sensitivity of this test was 100% (95% CI: 96-100) irrespective of the timing of sample collection (after 8 days of life, 6 to 12 weeks, 6 and 9-12 months), and its specificity was 97.2% (95% CI: 92.0-99.4). The authors conclude that this method of quantifying HIV RNA is a valuable tool for early, reliable and easy diagnosis of HIV infection in a population of African breast-fed infants.

Other references

ROUZIUX C, BURGARD M, CHAIX ML ET AL. AND THE FRENCH PEDIATRIC COHORT STUDY GROUP. Human immunodeficiency virus-1 infection in neonates: correlation of plasma and cellular viremia and clinical outcome. *Acta Paediatr* 1997; Suppl 421:17-21

HIV disease characteristics

Teams supported by the ANRS have helped to define the specific clinical picture of HIV infection in children and to demonstrate the influence of early contamination on disease progression. Their studies have also clarified the role of the immune response to HIV during natural infection and on antiretroviral treatments.

MAYAUX MJ, BURGARD M, TEGLAS JP ET AL. FOR THE FRENCH PEDIATRIC HIV INFECTION STUDY GROUP. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *JAMA* 1996;275(8): 606-10

■ This study monitored 267 infected children (positive serology at 18 months or death due to HIV disease) included in the French perinatal cohort studies (ANRS EP 13). The presence of detectable (by culture or PCR) virus during the first week of life proved to be associated with a high risk of developing an acute and severe form of HIV disease (26.4% vs. 9.3%, relative risk = 2.8, $p < 0.006$). In the case where serum p24 antigen was positive at birth, this risk was also increased (50% vs. 14.4%, RR = 3.5, $p < 0.001$). Likewise, the risk of developing category C events of the CDC classification (opportunistic infections, recurrent bacterial infections, cancers, specific encephalopathy, and wasting syndrome) at 12 months was significantly higher in the children presenting at birth splenomegaly, hepatomegaly or adenopathy (38.1% vs. 15.1%, RR = 2.5, $p < 0.02$), or a low proportion of CD4 lymphocytes (45.5% vs. 15.0%, RR = 3.0, $p < 0.005$). All these findings (positive culture or PCR, p24 antigen, decreased CD4 lymphocytes, clinical data) suggested active replication of the virus in utero.

This study suggested that there was a close relation between the time of contamination (*in utero*) and the child's risk of developing the acute and severe form of HIV disease. These prognostic parameters could be useful in improving early therapeutic management of children at risk.

TARDIEU M, LE CHENADEC J, PERSOZ A ET AL. HIV-1 related encephalopathy in infants compared with children and adults. *Neurology* 2000;54(5):1089-95

■ The aim of this study was to characterize encephalopathy related to HIV infection in children, by comparing it with that of adults at a known date of infection.

The incidence of encephalopathy was higher in the children than in the adults after the first year of infection (9.9% vs. 0.3%), and during the second year (4.2% vs. 0%). It subsequently became similar (below 1% a year). Early encephalopathy in infants is governed by a pathophysiological mechanism different from that of encephalopathy in older children, which is similar to that observed in adults. Early encephalopathy is probably linked to the occurrence of pathological events during late intrauterine life.

BLANCHE S, NEWELL ML, MAYAUX MJ ET AL. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;14(5):442-50

■ Morbidity and mortality were studied in HIV-infected children included between 1986 and 1994 in the French pediatric cohort (EPF, ANRS EP13) and in the European collaborative study. Three quarters of the children survived beyond 6 years despite a high proportion (63%) of infants in categories B and C of the CDC disease classification. One third of the children spontaneously recovered a normal immune status after a transient period of moderate immune deficiency and category B or C clinical events.

BUSEYNE F, BURGARD M, TEGLAS JP ET AL. Early human immunodeficiency virus (HIV)-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) and disease progression in children born to HIV-infected mothers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14(16):1435-44

■ The activity of the cytotoxic T lymphocytes (CTL) directed against HIV was studied in five children who progressed rapidly to AIDS disease and five children whose progression was slow.

The CTLs activated *in vivo* were undetectable by the conventional technique of chromium release assay in the children that progressed rapidly to AIDS, but were transiently detectable in the children whose disease progression was slow. After stimulation *in vitro*, cytotoxic activity was detected in all the slowly-progressing children and in just two of the five rapidly-progressing children. Between seven and 12 months of age, the slowly-progressing children had a greater CTL response. Viral load was lower and the number of CD4 and CD8 lymphocytes higher in the children whose cytotoxic response was stronger. These results point to a

beneficial role of the CTL response on disease progression and have revealed for the first time a link between the cytotoxic response during the primary infection and the development of the clinical symptoms in children.

SCOTT-ALGARA, BUSEYNE F, BLANCHE S ET AL. Frequency and phenotyping of HIV-specific CD8+ cells in HIV-infected children using peptide/MHC-class I tetramers. *J Infect Dis* 2001;183(11):1565-73

■ In this study the tetramer technique was used to evaluate the frequency of the cytotoxic T lymphocytes in the peripheral blood of infected infants (n=41). HLA-A2 tetramers were complexed to two immunodominant peptides, one of the Gag protein and another of the reverse transcriptase (RT) of HIV. In the great majority of the HLA-A2 children studied, cells binding the Gag tetramer and the RT tetramer were found. Flow cytometry analysis of different phenotypic markers indicated that the lymphocytes complexing tetramers had a "memory activated" phenotype. The longitudinal follow-up of a child showed that the trend in the number of Gag+ tetramers of CD8 T cells paralleled that of the viral load, decreasing on treatment and increasing when therapeutic failure was objectified by a rise in viral load. This work has underscored the value of this detection technique, which is a powerful tool in quantifying the frequency of CTLs and analyzing their specificity. When combined with phenotypic analysis of the cells, the tetramer technique also assesses the impact of treatment on the reconstitution of the different lymphocyte subpopulations.

Other references

BLANCHE S, ROUZIOUX C, MOSCATO ML ET AL. 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(25):1643-8

TARDIEU M, MAYAUX MJ, SEIBEL N ET AL. Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1995;126(3):375-9

BUSEYNE F, JANVIER G, TEGLAS JP ET AL. Impact of heterozygosity for the chemokine receptor CCR5 32-bp-deleted allele on plasma viral load and CD4 T lymphocytes in perinatally human immunodeficiency virus-infected children at 8 years of age. *J Infect Dis* 1998;178(4):1019-23

MISRAHI M, TEGLAS JP, N'GO N ET AL. FOR THE FRENCH PEDIATRIC HIV INFECTION STUDY GROUP. CCR5 Chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. *JAMA* 1998;279(4):277-80

TEGLAS JP, N'GO N, BURGARD M ET AL. FOR THE FRENCH PEDIATRIC HIV INFECTION STUDY GROUP. CCR2B-64I chemokine receptor allele and mother-to-child HIV-1 transmission or disease progression in children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22(3):267-71

KING DJ, GOTCH FM, LARSSON-SCIARD EL ET AL. T-cell re-population in HIV-infected children on highly active anti-retroviral therapy (HAART). *Clin Exp Immunol* 2001;125(3):447-54

Clinical trials

Since 1992, the ANRS has sponsored in France five comparative, randomized trials within PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS), which comprises seven European countries: Germany, Spain, France, Italy, Ireland, United Kingdom and Switzerland.

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. Five year follow up of vertically HIV infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial. *Arch Dis Child* 2001; 84 (3): 230-6

■ "PENTA 1" ANRS 021 trial: The study objective was to evaluate the immediate administration of zidovudine to vertically HIV-infected children, compared with deferred administration. A total of 195 children were randomized to zidovudine or to placebo. The study started in September 1992 and was interrupted in October 1995 when it was shown that multitherapies were superior to monotherapy in adults (trials ANRS 017 Delta and ACTG 175). Follow-up was nonetheless continued to December 1998. Analysis of the results collected during the study period showed that no benefit was acquired with zidovudine alone. The risk of progression to AIDS or death was significantly lower during the second period of the trial (1997-1998), in which several children received two- or three-agent therapy, compared with the period when they received zidovudine only.

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. *AIDS* 1998;12(14):F151-60

■ "PENTA 4" ANRS 056 trial: The value of adding lamivudine to other nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTI) was studied in children with HIV-1 infection. This double-blind trial compared the addition of lamivudine vs. placebo to ongoing treatment in 162 children.

At inclusion, the children were receiving zidovudine or ddI, or zidovudine/ddI or zidovudine/ddC. The effect of lamivudine was superior in the children receiving zido-

vudine alone or combined, compared with the children who were not receiving it. This trial was the first controlled study demonstrating the safety and acceptability of lamivudine in children. Its contribution was particularly important at a time when it was feared that the drug was toxic.

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated. *Lancet* 2002;359(9308):733-40

■ "PENTA 5" ANRS 084 trial: The efficacy and toxicity of three antiretroviral regimens were evaluated in children infected with HIV-1. A total of 128 children were randomized to three groups and received zidovudine plus lamivudine, or zidovudine plus abacavir, or lamivudine plus abacavir. Each treatment was or was not combined with a protease inhibitor (blinded randomization to nelfinavir or a nelfinavir placebo, or nelfinavir in the case where the protease inhibitor seemed strictly necessary). The study lasted 48 weeks. The drug regimens containing abacavir were well tolerated and resulted in greater reduction of viral load. No particular toxicity was noted with the use of nelfinavir.

GIBB DM, NEWBERRY A, KLEIN N ET AL. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1 infected children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. *Lancet* 2000;355(9212):1331-2

■ In children receiving antiretroviral treatment that had reduced viral load by 3-log₁₀ for one year, the pattern of immune restoration was principally associated with an increase in naive CD4 lymphocytes, unlike what was seen in adults. This was probably due to the presence of a functioning thymus in children.

Other references

PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS. A randomised trial evaluating three NRTI regimens with and without nelfinavir in HIV-infected children: 48 week follow-up from the PENTA-5 trial. *AIDS* 2000;14 (suppl 4):S8

The developing countries

Screening for infection in the mother

Screening for HIV infection to improve prevention of mother-to-child HIV transmission. This question is central, but nonetheless complex in countries where most pregnant women are unaware of their serological status. Two studies supported by the ANRS have demonstrated, in two different situations, the feasibility and the acceptability of screening pregnant women in Africa and in Asia.

CARTOUX M, MSELLATI P, MEDA N ET AL. Attitude of pregnant women towards HIV testing in Abidjan, Côte d'Ivoire and Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. Study Group Ditrane (ANRS 049 Clinical Trial). *AIDS* 1998;12(17):2337-44

■ ANRS 049a trial was the first wide-ranging study of the reasons why pregnant women in developing countries accept or refuse screening. It was conducted in 9 724 women attending antenatal clinics in Abidjan (Côte d'Ivoire) and Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). A high percentage (between 80 and 90%) of the women consented to HIV testing. On the other hand, only 58% of the women at Bobo-Dioulasso and 80% at Abidjan returned to collect their results. Seropositive women were the least likely to return for their results. This study has confirmed that a high education level of the women and the counselors' methods were the factors most involved in refusal of HIV testing.

SAMAN M, KRUY LS, GLAZIOU P ET AL. Feasibility of antenatal and late HIV testing in pregnant women, in Phnom Penh, Cambodia: the Perikam/ANRS 1205 study. *AIDS* 2002; 16(6):950-1

■ In Cambodia, attendance at antenatal clinics is low and the prevalence of HIV is 2.6%. HIV testing is rarely offered to pregnant women attending clinics. This study measured the acceptability of a rapid HIV screening test (controlled Determine[®] test, after delivery, by Western blot) done during delivery (at the start of or during labor). Nevirapine prophylaxis of mother-to-child transmission was offered to seropositive women. The preliminary (one-year) results of this study indicate that this strategy is acceptable in Cambodia.

Clinical trials

The ANRS became involved at a very early stage in therapeutic trials designed to prevent mother-to-child HIV transmission in the developing world. The positive results observed in these studies were corroborated by numerous international teams and underpinned the elaboration in 2000 by the WHO and UNAIDS of recommendations for Africa. New research questions have now arisen in projects conducted under the aegis of the ANRS: extent and prevention of HIV transmission by breast milk, feasibility and efficacy of different antiretroviral regimens, management and treatment of infected children.

DABIS F, MSELLATI P, MEDA N ET AL. 6-month efficacy, tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. Ditrane Study Group (ANRS 049 Clinical Trial). *Lancet* 1999, 353(9155): 786-92

■ ANRS 049a trial evaluated the safety and efficacy of short-term zidovudine therapy in mother-to-child HIV transmission in an African population of breastfeeding women in Abidjan (Côte d'Ivoire) and Bobo-Dioulasso (Burkina Faso).

This randomized, double-blind, placebo-controlled study included 421 women, 214 of whom were given zidovudine and 217 a matching placebo. From 36 weeks of pregnancy, the former were given 300 mg of zidovudine twice a day, a single 600 mg dose at delivery, and 2 x 300 mg a day for the first seven post-partum days. The latter received the same regimen but with placebo.

At the age of 6 months, 18% of the children in the zidovudine group were infected, compared with 27.5% in the placebo group. This shows that zidovudine reduced the rate of transmission by 38% (95% CI: 5-60; $p = 0.027$). No major adverse event, either in terms of clinical data or laboratory values, was reported in the mothers or children.

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(9195): 2050-1

■ 15-month follow-up of the children of ANRS 049a trial confirmed the value of a short regimen of oral zidovudine in breastfeeding African women. The efficacy of zidovudine observed at 6 months was maintained after 15 months of breastfeeding compared with placebo (30% reduction; 95% CI: 2-52), but the number of infected children increased with the duration of breastfeeding.

DABIS F, ELENGA N, MEDA N ET AL. 18-month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001, 15(6): 771-9

■ ANRS 049a trial showed that infantile mortality in children born to seropositive mothers was very elevated: the 18-month mortality rate was 176/1 000 in the zidovudine group and 221/1 000 in the placebo group. The risk of mortality was related to two factors: the maternal CD4 lymphocyte count during pregnancy (RR = 3.25 and 95% CI: 1.3-8.4 when the number at inclusion was below 200/mm³) and the HIV infection of children.

Among the 101 infected children of the study, 51 died before the age of 8 months, one of the highest rates reported in the literature. However, the risk decreased in the infected children whose mothers had received peripartum zidovudine (RR = 0.18; 95% CI: 0.10-0.50).

LEROUY V, KARON JM, ALIOUM A ET AL. FOR THE WEST AFRICA PMTCT STUDY GROUP. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002;16(4):631-41

This article pools data from two randomized studies demonstrating the 6-month efficacy of a short regimen of zidovudine (ANRS 049 trial and Retro-CI project, Abidjan). It shows that the benefit of preventive treatment was sustained in the women practicing prolonged breastfeeding, but diminished with time because of the continuous transmission of HIV in the milk. This was all the more apparent in the women at an advanced stage of the disease (CD4 < 500/mm³) at the time of delivery.

Other references

MSELATTI P, MEDA N, LEROY V ET AL. Safety and acceptability of vaginal disinfection with benzalkonium chloride in HIV infected pregnant women in west Africa: ANRS 049b phase II randomised, double blinded placebo controlled trial. *Sex Transm Infect* 1999; 75(6):420-5

LEROY V, MONTCHO C, MANIGART O ET AL. DITRAME STUDY GROUP. Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa: Ditrane ANRS 049a trial. *AIDS* 2001; 15(4):517-22

Ongoing projects

ANRS 1201 study: Evaluation of peri-partum intervention against mother-to-child transmission in Africa. *F. Dabis, C. Welffens-Ekra*

This study evaluates the efficacy of peripartum treatment of HIV-positive women and newborns using a regimen of two (zidovudine, nevirapine) or three (zidovudine, lamivudine, nevirapine) antiretrovirals. These treatments will be administered to 1500 women during their pregnancy. It is hoped to achieve a 5% transmission rate when the treatment is initiated in the mother between the 32nd and 36th of pregnancy, and 7.5% when it is instituted at the end of pregnancy.

ANRS 1202 study: Evaluation of post-partum intervention against mother-to-child transmission in Africa. *V. Leroy, C. Welffens-Ekra*

In this study, various alternatives to breastfeeding are systematically offered to the women of the ANRS 1201 study: either artificial milk from birth, or breastfeeding for the shortest possible time (3 months) and then replaced by artificial milk. The women refusing the artificial milk will be integrated in a third group, which will be frequently exposed to messages on the necessity for exclusive breastfeeding. The infants will be given vitamin A supplements from the sixth month and cotrimoxazole prophylaxis from two months.

ANRS 1209 study: Monitoring of a programme for reduction of mother-to-child transmission in Abidjan, Côte d'Ivoire: FSTI-SAFE. *F. Dabis, C. Welffens-Ekra*

This study monitors any adverse reactions to the antiretroviral treatments administered in utero at birth and likely to affect the children in the short or medium term. Particular attention will be paid to clinical signs and laboratory findings suggestive of mitochondrial toxicity (lactic acidosis, anemia, neurological signs...).

ANRS 1253 study: Knowledge of maternal HIV serostatus, sexual behavior, reproductive behavior and child feeding practices in Abidjan. *A. Desgrees du Lou, B. Zanou*

This programme is completed by a social sciences / anthropology project, which will

analyze the impact of the maternal serological status on behavior in terms of sexuality, procreation and feeding of the newborn.

These four projects are under way at Abidjan and are a follow-up to the first Ditrème ANRS 049 study done between 1995 and 1999.

ANRS 1208 study: Nevirapine and zidovudine for the prevention of perinatal transmission of HIV-1 in Thailand. *M. Lallemand, V. Thaineua*

In Thailand, zidovudine prophylaxis combined with the use of artificial breast milk is henceforth one of the management recommendations. Zidovudine treatment started in the mother from the 34th week of pregnancy is completed by a loading dose during labor and every six hours for four weeks in the child. This randomised, double-blind trial will compare three regimens: zidovudine/placebo, zidovudine/nevirapine for both mother and child, and zidovudine/nevirapine for the mother only (a placebo is given to the child). This ANRS-supported ongoing project will evaluate the benefit of adding to zidovudine therapy a dose of nevirapine at the start of labor and a dose of nevirapine for the child 48 to 72 hours after birth. The expected benefit of this regimen is a halving of the rate of HIV transmission (from 8% to 4%) compared with conventional prophylaxis with zidovudine alone. This project will also establish whether nevirapine must be given to both mother and child or if treatment of the mother alone is enough.

ANRS 1244 study: Medical and therapeutic follow-up of a cohort of HIV-1-infected infants in Abidjan, Côte d'Ivoire. *P. Fassinou, P. Msellati*

This project focuses on children over 18 months of age and infected by HIV by vertical transmission. Its objectives, in the context of the developing countries, are to estimate the incidence of the principal bacterial and opportunistic infections, depending on the infectious stage (clinical and laboratory findings), and to evaluate the incidence of morbidity and mortality and their trend over time in the children before treatment and those receiving antiretroviral treatment. The aim also is to identify the factors associated with good compliance with prolonged treatments (prophylaxis of opportunistic infections, antitubercular and antiretroviral drugs).

Other ongoing studies

ANRS 1234: Prevention of HIV transmission in breast milk in sub-Saharan Africa. *P. Martin, L. Bélec*

ANRS 1205: Pilot study of the prevention of mother-to-child HIV transmission in Cambodia. *JF. Delfraissy, LS. Kruy*

ANRS 1267: Effect on the placental environment of preventive anti-retroviral treatments of mother-to-child transmission of HIV-1. *E. Menu, M. Lallemand*

ANRS 1221: Study of the potential determinants associated with the absence of clinical progression of HIV infection in children in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso and Bamako, Mali. *S. Diabougou, P. Van de Perre*

ANRS 1271: Determinants of the mother-to-child transmission of HIV-1 by breastfeeding: a multicenter and multidisciplinary research programme. *P. Van de Perre, N. Meda*



The
anthropological
studies

DESCLAUX A., TAVERNE B. Allaitement et VIH en Afrique de l'Ouest. De l'anthropologie à la santé publique. Paris 2000, Karthala, *Collection médecines du monde*, 556 p.

■ Surveys were conducted in Burkina Faso and Côte-d'Ivoire with a view to elucidating the sociocultural factors that favor mother-to-child HIV transmission and the cultural conditions of prevention. An ethnological study of normal and pathological maternal breastfeeding was conducted in three ethnic groups (Mossi, Bobo Madaré and Peul) and in urban populations. Breastfeeding and child feeding practices were analyzed in ordinary situations and in the event of disease or death of the mother. This work was completed by the study of the perceptions and preventive practices of seropositive women informed of their HIV status, assessment of the feasibility and acceptability of internationally proposed preventive measures, and analysis of how maternal breastfeeding is treated in the healthcare system. The data were used to define a series of strategic recommendations for the setting up of preventive programmes in Africa.

DESCLAUX A ET AL. Interprétations médicales et maternelles de la transmission mère-enfant du VIH et processus de décision en matière de procréation. *Ethnologies comparées* 2001, 3, [<http://alor.univ-montp3.fr/cerce/revue.htm>]

■ In the developed world, increasing numbers of couples with at least one HIV-seropositive partner plan to have a child. The medical attitude to this wish has changed since 1994 because prevention has now reduced the risk of mother-to-child HIV transmission to under 2%. This study aimed to define how the risk of HIV infection was interpreted by the doctors, the women and the couples, and to detail counseling methods, the factors taken into account by the doctors, and the personal experiences of the women and couples. The qualitative survey consisted of interviews with the women and couples, and doctors, in two French regions (Provence Alpes Côte-d'Azur and Midi-Pyrénées). The results cast light on the diversity of those involved, the medical and maternal perceptions of the infectious risk, the factors influencing decision-making, and management itineraries. They revealed the complexity of the decisional choices and the difficulties experienced by the various protagonists.

Other references

BLANCHE S, MAYAUX MJ, VEBER F ET AL. Separation between HIV-positive women and their children: the French prospective study, 1986 through 1993. *Am J Public Health* 1996;86(3):376-81

FUNCK-BRENTANO I, COSTAGLIOLA D, SEIBEL N, STRAUB E, TARDIEU M, BLANCHE S. Patterns of disclosure and perceptions of the human immunodeficiency virus in infected elementary school-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(10):978-85

TAVERNE B. Représentations de la transmission mère-enfant du sida, perception du risque et messages d'information sanitaire au Burkina Faso. *Cahiers Santé* 1999, 9(3):195-99

FOURQUET F, LE CHENADEC J, MAYAUX MJ ET AL. ; SEROCO GROUP ; SEROGEST GROUP Reproductive behaviour of HIV-infected women living in France, according to geographical origin. *AIDS* 2001; 15 (16):2193-6

