

## Étude internationale de la transmission postnatale tardive de l'infection par le VIH-1 : une méta-analyse

Actuellement, on sait qu'une mère peut transmettre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH) à son enfant au cours de la grossesse, de l'accouchement et/ou pendant la période postnatale par l'allaitement. Cependant le moment, les mécanismes exacts de cette transmission mère-enfant et l'importance respective de ses différentes composantes demeurent encore mal connus [1].

Dans les pays développés, éviter l'allaitement maternel est la première recommandation faite aux parturientes infectées par le VIH. Or, en Afrique, ce conseil reste inapplicable en termes de Santé Publique en raison du coût et des importantes morbidité et mortalité infantiles qui seraient en rapport avec un allaitement artificiel pratiqué dans de mauvaises conditions [2]. Sur ce continent où l'allaitement maternel est la règle et encouragé, et la prévalence du VIH élevée chez les femmes enceintes, la transmission postnatale du VIH est un problème crucial.

Il est difficile de distinguer la transmission postnatale précoce de la transmission pendant l'accouchement en utilisant les méthodes diagnostiques courantes. Cependant il est possible de définir la transmission postnatale tardive comme l'acquisition de l'infection chez un enfant né de mère infectée par le VIH et identifié dans un premier temps comme étant non infecté. La survenue de cas définis arbitrairement après l'âge de six mois a déjà été rapportée par des études de petite taille empêchant toute estimation précise du taux de transmission postnatale tardive [3-8]. Elle est très probablement due à l'allaitement maternel mais ses déterminants demeurent mal connus. Le seuil de diagnostic à l'âge de six mois

a été choisi par plusieurs investigateurs en raison des difficultés à diagnostiquer avec certitude l'infection par le VIH chez un enfant allaité avant. Cependant, il serait opportun de pouvoir définir un seuil diagnostique de transmission postnatale plus tôt au cours de la vie du nourrisson.

Pour estimer plus précisément ce risque, nous avons fait la méta-analyse d'études multicentriques internationales [9] regroupant tous les enfants nés de mères infectées par le VIH, allaités ou non et suivis dans des cohortes d'observations de la transmission mère-enfant coordonnées par le Groupe International de Gand, réseau exhaustif de chercheurs impliqués notamment dans les pays en voie de développement [10]. Les cohortes qui disposaient d'un suivi biologique prospectif de l'infection pédiatrique depuis la naissance étaient éligibles. Tous les enfants issus de la population éligible et diagnostiqués comme non infectés par le VIH à un moment donné de leur suivi entre 2,5 mois et 18 mois ont été inclus dans cette méta-analyse.

Pour chacun des enfants non infectés de cette population à risque (au moins un résultat négatif obtenu selon les différentes techniques suivantes ou leur combinaison : *polymerase chain reaction* (PCR)-ADN et/ou sérologie (ELISA ou *Western blot*), le statut vis-à-vis de l'infection pédiatrique a été défini à la fin du suivi selon un algorithme combinant uniquement des critères biologiques et en accord avec la classification de Gand [10]. L'infection tardive étaient authentifiée par au moins deux résultats positifs sur deux échantillons distincts testés avec une des techniques suivantes ou leur combinaison : PCR ADN et/ou *Wes-*

*tern blot* après 15 mois et/ou ELISA après 15 mois. Les enfants qui restaient de statut indéterminé ont été exclus de l'analyse.

Le taux de transmission postnatale tardive a été estimé comme suit : nombre d'enfants infectés par transmission postnatale tardive / nombre d'enfants-années de suivi depuis le diagnostic d'absence d'infection. L'analyse a été stratifiée en fonction de la durée d'allaitement. Une régression de Poisson nous a permis de tester l'homogénéité des estimations. Pour les enfants allaités, nous avons étudié la probabilité d'être infecté au cours du temps utilisant des courbes de Kaplan-Meier à entrée retardée.

Au total 22 études ont été contactées, 14 étaient éligibles, parmi lesquelles huit ont effectivement contribué : six avec des données individuelles et deux avec des données agrégées.

Au total, moins de 5% des enfants ont été allaités parmi les 2807 enfants nés de mères infectées par le VIH provenant de quatre cohortes de pays développés (États-Unis, Suisse, Europe, France) et aucun cas d'infection tardive n'a été diagnostiqué (Tableau I).

En revanche, 49 cas de transmission postnatale tardive ont été diagnostiqués parmi les 902 enfants inclus provenant de cohortes des pays en voie de développement où l'allaitement maternel est la règle (Tableau I). Le risque n'est donc pas négligeable, estimé à 3,2 pour 100 enfants-années (3,1-3,8%) dans les populations d'enfants allaités. Il était homogène, variant de 2,5 à 6,6 pour 100 enfants-années allaités entre les études individuelles ( $p=0,10$ ). Pour 20 des 49 cas, le moment de l'infection a pu être déterminé : l'âge médian de premier test négatif permettant l'inclusion

Tableau I

RISQUE DE TRANSMISSION POSTNATALE TARDIVE (TPT) STRATIFIÉ  
EN FONCTION DE LA DURÉE D'ALLAITEMENT DANS LES HUIT ÉTUDES PARTICIPANT À LA MÉTA-ANALYSE

Site d'étude	Nombre d'enfants inclus dans l'analyse de la TPT	Suivi médian en mois (étendue)	Nombre d'enfants mois de suivi	Nombre de cas de TPT	Risque de TPT (pour 100 enfant-années)	Intervalle de confiance à 95 %	
<b>Abidjan, Côte d'Ivoire [7]</b>	114	22 (1,5-45,4)	2575	6	2,8	2,7	4,6
Allaités		12 (1,5-25,4)	1273	6	5,7	5,5	8,2
Non-allaités		14 (1,4-36,3)	1302	0	0	-	-
<b>Butare, Rwanda [5]</b>	183	7,4 (1,0-15,6)	1350	7	6,2	6,0	8,7
Allaités		7,2 (0,7-14,7)	1269	7	6,6	6,4	9,2
Non-allaités		5,4 (1,3-11,9)	81	0	0	-	-
<b>Kigali, Rwanda [4]</b>	152	22 (0,03-39)	3408	7	2,5	2,4	4,1
Allaités		16 (0,1-33)	2325	7	3,6	3,5	5,5
Non-allaités		11 (0,03-33)	1083	0	0	-	-
<b>Nairobi, Kenya [3]*</b>		NA					
Allaités	453	NA	13 617	29	2,6	2,5	3,4
<b>Europe [11]</b>	902	30,6 (0,1-122)	27 560	0	0	-	-
Allaités		0,34	0	0	0	-	-
Non-allaités		30,6 (0,1-122)	27 560	0	0	-	-
<b>France [12]*</b>	724	NA	9 762	0	0	-	-
Allaités			142	0	0	-	-
Non-allaités			9 620	0	0	-	-
<b>Suisse [13]</b>	254	18,4 (1,7-72)	4718	0	0	-	-
Allaités		7,3	7	0	0	-	-
Non-allaités		18,4 (1,7-72)	4711	0	0	-	-
<b>États-Unis [14]</b>	924	22,2 (0,03-103)	20 528	0	0	-	-
Allaités		1,1	1	0	0	-	-
Non-allaités		22,2 (0,03-103)	20 527	0	0	-	-
<b>Total</b>	<b>3 706</b>						
<b>Allaités</b>			<b>18 634</b>	<b>49</b>	<b>3,2</b>	<b>3,1</b>	<b>3,8</b>

\* Données agrégées.

dans l'étude était de 5,8 mois. La durée médiane d'allaitement était de 16 mois (étendue 3-36 mois). Les probabilités cumulées d'être infecté par le VIH chez ces enfants étaient de 2,5 % à 12 mois (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 1,3-4,7 %), de 6,3 % à 18 mois (IC : 3,9 %-9,9 %), de 7,4 % à 24 mois (IC : 4,5-12,1 %) et atteignait 9,2 % à 36 mois (IC : 5,3-15,5 %). Aucun de ces 20 cas ne serait advenu si l'allaitement avait été arrêté à l'âge de quatre mois et trois si l'allaitement avait été arrêté à six mois.

Cette étude montre que les enfants nés de mères infectées par le VIH et allaités ont un risque substantiel d'être infecté par le VIH. Notre estimation peut être interprétée comme un risque mais sous-estime cepen-

dant le risque de transmission global par l'allaitement maternel puisque les infections survenues avant l'âge de 2,5 mois ont été exclues : il doit donc être interprété comme un risque additionnel de la transmission postnatale précoce qui demeure méconnue et mérite d'être explorée plus en détail. Les études qui ont rapporté un taux de transmission postnatale tardive et qui ne sont pas incluses dans cette analyse fournissent des estimations en accord avec la nôtre bien que des différences méthodologiques aient pu exister.

Ainsi, cette étude a plusieurs implications dans le domaine de la recherche et de la santé publique. Premièrement, l'évaluation des interventions appliquées pendant la grossesse ou à l'accouchement et visant à

réduire la transmission mère-enfant dans les populations d'enfants allaités se doit de prendre en compte ce risque de transmission postnatale tardive. Les mères infectées par le VIH et allaitantes doivent être informées de ce risque et le suivi de leur enfant doit être fait jusqu'à cessation de l'allaitement avant de déterminer leur statut vis-à-vis de l'infection par le VIH. Enfin ce taux de transmission postnatale tardive devra être comparé aux données de mortalité et morbidité infantiles associées à un sevrage précoce dans les pays en voie de développement avant de guider des recommandations de Santé Publique dans ce domaine.

1. Newell M, Gray G, Bryson Y. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *AIDS* 1997; 11 (suppl A): S165-72.

2. World Health Organisation, Global Programme on AIDS. Consensus statement from the WHO/UNICEF consultation on HIV transmission and breast-feeding. 30 April-1 May 1992. *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 24: 177-9.

3. Datta P, Embree J, Kreiss J. Resumption of breast-feeding in later childhood: a risk factor for mother to child human deficiency virus type 1 transmission. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 974-6.

4. Lepage P, Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, Hitimana DG, Dabis F. Transient seroreversion in children born to HIV-1 infected mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 892-4.

5. Bulterys M, Chao A, Dushimimana A. HIV-1 seroconversion after 20 months of age in a cohort

of breastfed children born to HIV-1-infected women in Rwanda [letter]. *AIDS* 1995; 9: 93-4.

6. Gray G, MacIntyre J, Lyons S. The effect of breastfeeding on vertical transmission of HIV in Soweto, South Africa. *XIth International Conference on AIDS*. Vancouver, Canada, 1996, 7-12 July, TU C415.

7. Epkini E, Wiktor S, Satten G, et al. Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1997; 349: 1054-9.

8. Karlsson K, Massawe A, Urassa E, et al. Late postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection from mothers to infants in Dar es Salaam, Tanzania. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 963-7.

9. Leroy V, Newell M, Dabis F, et al. Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection: an international pooled analysis. *Lancet* 1998; 352: 597-600.

10. Dabis F, Msellati P, Dunn D, et al. Estimating the rate of mother-to-child transmission of HIV. Report of a workshop on methodological issues; Ghent (Belgium), 17-20 February 1992. *AIDS* 1993; 7: 1139-48.

11. European Collaborative Study. Risk factors for the mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339: 1007-12.

12. Mayaux M, Blanche S, Rouzioux 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 Synd Hum Retroviral* 1995; 8: 188-94.

13. Kind C. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: influence of parity and mode of delivery. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 542-5.

14. Simonds R, Steketee R, Nesheim S, et al. Impact of zidovudine use and risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *AIDS* 1998; 12: 301-8.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Rôle de l'allèle de E4 de l'apolipoprotéine E dans la démence liée à l'infection par le VIH.** L'infection chronique par le VIH est responsable de manifestations neurologiques (neuropathie périphérique) et également d'une démence lors des stades avancés de l'infection. Les études anatomopathologiques ont montré l'existence d'une perte neuronale, une activation gliale, l'absence de plaque amyloïde, la présence ou non d'une encéphalite caractérisée par une répllication virale au niveau des macrophages. Corder *et al.* (Odense, Danemark, Chapel Hill et Durham, NC, USA, Huddinge, Suède) [1] ont étudié le phénotype de l'apolipoprotéine E, notamment la présence ou non de l'isoforme E4 qui est un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer (*m/s* 1994, n° 11, p. 1179), dans une cohorte de sujets infectés par le VIH. La fréquence des symptômes neurologiques des patients exprimant ou non l'allèle E4 est différente. En effet, la fréquence de démence, ou de neuropathie périphérique, est deux fois plus grande

chez les patients exprimant l'allèle E4. Les résultats suggèrent que l'encéphalite par le VIH, ainsi que ses conséquences délétères au niveau du système nerveux central, puissent être génétiquement déterminés en fonction de l'absence ou non de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E. L'explication physiopathologique est loin d'être claire, non plus que le parallèle entre la maladie d'Alzheimer et l'infection virale chronique du système nerveux central. Cependant, cela soulève le problème du risque de survenue d'une démence chez les sujets ayant un risque génétique et une survie considérablement prolongée depuis l'introduction de médicaments anti-rétroviraux puissants. Il est à noter, mais cela est à confirmer par des études prospectives, que sous ces traitements efficaces, la diminution des manifestations neurologiques liées au VIH n'est pas aussi nette que celle des autres infections opportunistes. Une explication possible est la médiocrité de la pénétration de ces médicaments au niveau du système nerveux.

[1. Corder EH, *et al.* *Nat Med* 1998; 4: 1182-4.]



### IMGT NEWS Août 1998

#### Charte scientifique - Répertoire IMGT Nouvelle interface

IMGT, the international ImMunoGeneTics database, annonce :

- la charte scientifique IMGT : une description standardisée des règles IMGT en vue d'obtenir des données de très grande qualité scientifique (numérotation unique, nomenclature de noms de gènes, régions FR-IMGT et CDR-IMGT...)

- le Répertoire IMGT : des données expertisées sur les gènes des immunoglobulines et récepteurs T (représentations en « colliers de perles », alignements et tables d'allèles, présentation des séquences protéiques...)

- une nouvelle interface et huit choix pour accéder aux résultats (annotations IMGT, fichiers à plat, régions codantes avec traduction protéique, références externes...)

Egalement :

- la table des gènes germline IGKV de souris (*Mus musculus*)
- les séquences de référence IMGT en format FASTA, accessibles dans le répertoire IMGT ou à partir de la page IMGT/DNAPLOT pour être téléchargées.

Toutes ces informations sont accessibles à IMGT : <http://imgt.musc.fr:8104>

#### Flash sur IMGT

> 27 000 séquences d'Ig et de TcR de 81 espèces  
> 26 000 sites connectés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 96  
> 4 000 requêtes par semaine

#### Initiateur et coordinateur de IMGT :

Pr Marie-Paule Lefranc  
Laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire, LIGM  
UPR CNRS 1142, IGH, 141 rue de la Cardonille  
34396 Montpellier Cedex 5, France  
Tél. : +33 (0)4 99 61 99 65  
Fax : +33 (0)4 99 61 99 01  
lefranc@ligm.igh.cnrs.fr

#### Référence IMGT :

Lefranc M.-P. *Immunology Today*, 18, 509 (1997)  
Lefranc M.-P. *Exp. Clin. Immunogenet.*  
15, 1-7 (1998)  
Pallarès, *et al.*, *Exp. Clin. Immunogenet.*  
15, 8-18 (1998)  
Lefranc M.-P. *et al.*, *Nucleic Acids Research*,  
26, 297-303 (1998)