

## Transmission mère-enfant et infection à VIH pédiatrique dans les pays du Sud : actualités, progrès et difficultés

Faye A

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Robert Debré, Paris ; Université Paris Diderot, Sorbonne Paris-Cité, France

*Med Trop* 2011 ; 71 : 351-358

**RÉSUMÉ** • L'infection par le VIH de la mère et de l'enfant est un problème majeur de Santé Publique dans les pays aux ressources limitées. En 2009, sur les 33,3 millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA, 2,5 millions étaient des enfants très majoritairement infectés par transmission mère-enfant (TME) et dont plus de 90% vivaient en Afrique subsaharienne. Toutefois, malgré ces chiffres alarmants, quelques indicateurs permettent d'espérer l'inversion de l'expansion de l'épidémie à VIH/SIDA chez l'enfant. Une diminution importante de la TME du VIH a été observée grâce à l'utilisation de plus en plus large des traitements antirétroviraux chez les femmes enceintes infectées par le VIH dans les pays aux ressources limitées. Mais cette diminution reste limitée par l'accès au dépistage du VIH des mères, qui doit être encore nettement amélioré par exemple grâce à des stratégies de dépistage de type «opt-out» (dépistage systématique de toutes les femmes enceintes avec possibilité de refus). La diffusion large de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux est un tournant majeur qui pourrait permettre aussi de tendre vers une TME très faible par le lait tout en conciliant les multiples bénéfices de l'allaitement maternel dans les pays du Sud. Enfin l'amélioration de l'accès des enfants infectés au diagnostic précoce d'infection à VIH et au traitement antirétroviral précoce est un facteur important de diminution de la mortalité et de la morbidité de l'infection à VIH pédiatrique.

**MOTS-CLÉS** • Infection VIH. Transmission mère enfant. Milieu tropical.

### MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION AND PEDIATRIC HIV INFECTION IN RESOURCE LIMITED COUNTRIES: UPDATE, PROGRESS AND CHALLENGES

**ABSTRACT** • Mother-to-child HIV infection is a major public health problem in resource limited countries. Of the 33.3 million people living with HIV/AIDS in 2009, 2.5 million were children. Most of these children were infected through mother-to-child transmission (MTCT) and over 90% lived in sub-Saharan Africa. Despite these alarming figures, there are a number of hopeful signs of progress in controlling the spread of the HIV/AIDS epidemic in children. Increasing use of antiretroviral treatment in HIV-infected pregnant women has led to a significant reduction of MTCT of HIV in resource limited countries. However, this reduction has been suboptimal because of poor access to HIV screening for all the pregnant women. Further improvement could be achieved by implementing an "opt out" screening strategy (systematic screening of pregnant woman with the right to refuse). Extended antiretroviral prophylaxis has also been a factor in lower the risk of MTCT of HIV through breast milk and thus preserving the benefits of breastfeeding in resources limited countries. Finally access to screening tests should decrease mortality and morbidity of pediatric HIV infection by allowing early diagnosis and initiation of highly active antiretroviral treatment.

**KEY WORDS** • HIV infection. Mother-to-child transmission. Tropical environment.

L'infection par le VIH de la mère et de l'enfant est un problème majeur de Santé Publique dans les pays aux ressources limitées. En 2009, sur les 33,3 millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA, 2,5 millions étaient des enfants de moins de 15 ans dont plus de 90% vivaient dans des pays aux ressources limitées et très majoritairement en Afrique subsaharienne (1). Toutefois, malgré ces chiffres alarmants, quelques indicateurs permettent d'espérer approcher un des grands objectifs mondiaux de développement pour 2015, l'Objectif du Millénaire pour le Développement (OMD) 6, qui est l'inversion de l'expansion de l'épidémie à VIH/SIDA chez l'enfant (2). Ainsi, après plusieurs années de relative stabilité, le nombre de nouveaux enfants infectés par an dans le monde a baissé de 540 000 en 2005 à 370 000 en 2009 (1). Il en est de même de la mortalité annuelle qui est passée de 380 000 à 260 000 (1). Une diminution importante de la transmission mère-enfant (TME) du VIH a été observée grâce à l'utilisation de plus en plus large des traitements antirétroviraux chez les femmes enceintes infectées par le VIH dans les pays aux ressources limitées. Mais cette diminution reste limi-

tée par la faiblesse de l'accès au dépistage VIH des mères, qui doit être encore amélioré. Actuellement, dans un contexte d'accès de plus en plus large aux traitements antirétroviraux pendant la grossesse, l'allaitement maternel est responsable de plus de 40% de la transmission résiduelle (3). La diffusion large de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux est un tournant majeur qui pourrait permettre de tendre vers une « transmission 0 » tout en conciliant les multiples bénéfices de l'allaitement maternel dans les pays du Sud (3). Enfin l'amélioration de l'accès des enfants infectés au diagnostic précoce d'infection à VIH et au traitement antirétroviral précoce est un facteur important de diminution de la mortalité et de la morbidité de l'infection à VIH pédiatrique (4).

### Evolution de la transmission mère enfant du VIH

Actuellement, 1 900 enfants par jour sont infectés par TME dans le monde. Toutefois, la TME du VIH a considérablement diminué depuis l'utilisation large des traitements antirétroviraux pendant la grossesse. Voisine de 1% dans les pays du Nord contre 15-20% avant l'utilisation des antirétroviraux chez la mère (5), elle est dans

• Correspondance : albert.faye@rdp.aphp.fr

Faye A

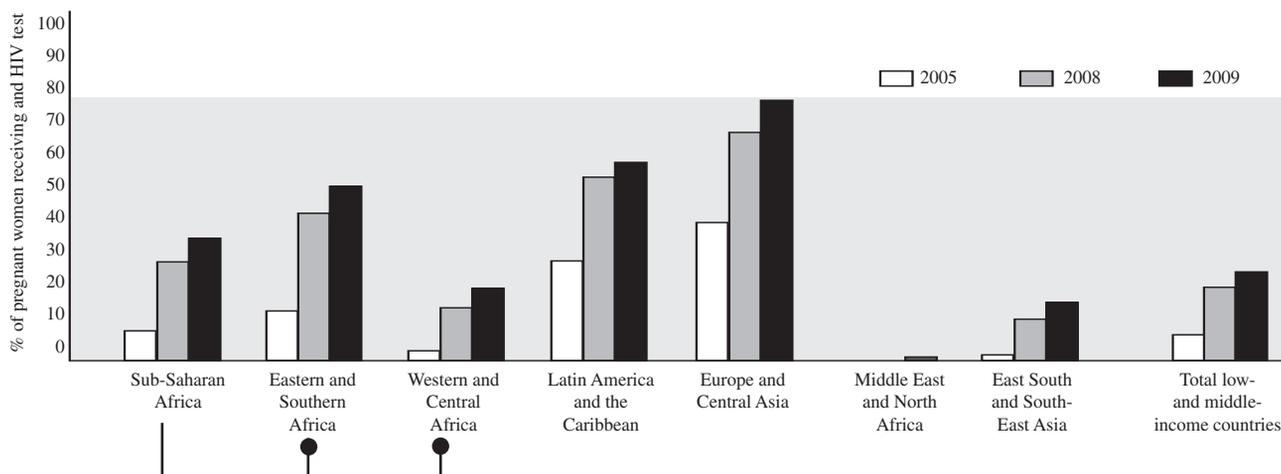


Figure 1a. Pourcentage de femmes enceintes ayant accès à un dépistage du VIH dans les pays aux ressources limitées ou moyennes en 2005, 2008, 2009 (1).

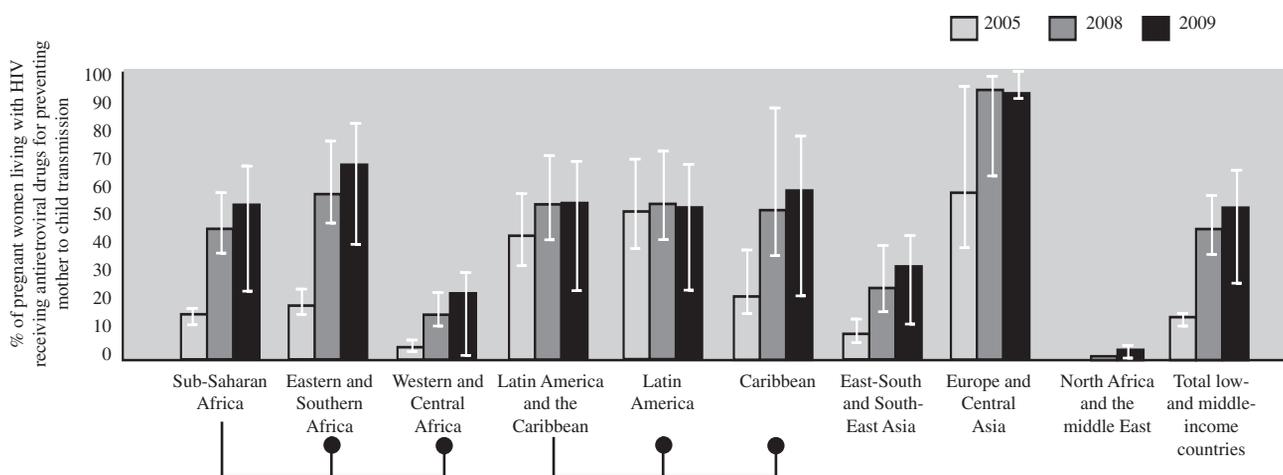


Figure 1b. Pourcentage de femmes enceintes recevant un traitement antirétroviral dans les pays aux ressources limitées ou moyennes en 2005, 2008, 2009 (1).

les pays du Sud constamment inférieure à 5 % (contre 25-35 % auparavant) grâce à l'utilisation de différents schémas de traitements plus ou moins prolongés pendant la grossesse (5, 6). Cette transmission pourrait même atteindre un niveau tout à fait comparable aux taux observés dans les pays du Nord en cas d'utilisation d'une trithérapie durant toute la grossesse (Tejiokem MC, données personnelles). Les schémas actuels dans les pays du Sud sont basés sur un traitement par trithérapie antirétrovirale pendant la grossesse si la mère a une indication de traitement pour elle-même ou à un traitement plus court par bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques débutant au 3<sup>e</sup> trimestre associé à une dose de névirapine à l'accouchement dans les autres situations (tableau 1). Les traitements ultra-courts comportant une dose unique de névirapine (HIVNET 012), bien qu'efficaces sur la réduction de la TME et simples à mettre en œuvre, ne sont plus utilisés du fait des risques d'induction de résistance à la névirapine chez la mère ou l'enfant si celui-ci est infecté.

Toutefois, cette évolution favorable de la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) est limitée dans les pays du Sud par le faible accès au dépistage VIH des femmes enceintes et aussi aux traitements antirétroviraux. Bien qu'une augmentation du dépistage de 15 à 54 % ait été observée entre 2005 et 2009 en Afrique

subsaaharienne (figure 1a), la couverture antirétrovirale pendant la grossesse était de 26 % en Afrique subsaharienne avec d'importantes disparités allant de 12 % en Afrique de l'Ouest à 32 % en Afrique de l'Est et du Sud (figure 1b) (1). Ainsi, globalement la couverture par la PTME est inférieure à 50 % dans un grand nombre de pays aux ressources limitées (figure 2) (1). L'ensemble de ces résultats pourrait être amélioré par une évolution des pays aux ressources limitées vers une stratégie de dépistage des femmes enceintes de type « opt out » (le dépistage est réalisé systématiquement en consultation prénatale sauf si la mère s'y oppose) plutôt qu'une stratégie actuelle de type « opt in » (le dépistage est proposé dans le cadre d'un conseil individuel) très consommatrice en temps et en ressources humaines spécialisées (7).

### L'allaitement sécurisé par les antirétroviraux

Les progrès effectués dans la PTME pendant la grossesse ont considérablement réduit la TME in utero et per partum du VIH. Toutefois, ces traitements le plus souvent arrêtés chez la mère ou l'enfant après la naissance n'ont pas d'impact sur la transmission

## Transmission mère-enfant et VIH pédiatrique dans les pays du Sud : actualités, progrès et difficultés

Tableau 1. Recommandations OMS 2010 : antirétroviraux pendant la grossesse et dans le cadre de la PTME

A) Femmes ayant une indication de traitement pour elle-même (CD4 $\leq$ 350 ou stade OMS 3 ou 4)	B) Femmes n'ayant pas d'indication de traitement pour elle-même
Traitement antirétroviral de la mère et prophylaxie du nourrisson	AZT mère + prophylaxie du nourrisson (Option A) / Trithérapie chez la mère (Option B)
Mère	Mère
Trithérapie antirétrovirale débutée le plus tôt possible pendant la grossesse puis poursuivie à l'accouchement et au décours : AZT + 3TC + névirapine ou AZT + 3TC + efavirenz (sauf au 1er trimestre : préférer névirapine à l'efavirenz) ou ténofovir + 3TC (ou FTC) + névirapine ou ténofovir + 3TC (ou FTC) + efavirenz (sauf au 1er trimestre : préférer névirapine à l'efavirenz)	Trithérapie maternelle dès la 14 <sup>e</sup> semaine de gestation jusqu'à l'accouchement ou si allaitement maternel jusqu'à une semaine après la fin de l'allaitement : AZT + 3TC + lopinavir/rtv ou AZT + 3TC + abacavir ou AZT + 3TC + efavirenz ou ténofovir + 3TC (ou FTC) + efavirenz
Nourrisson	Nourrisson
Névirapine x 1/jour ou AZT x 2/j de la naissance jusqu'à 4 ou 6 semaines (quelque soit le mode d'allaitement)	Pour les nourrissons au sein : Névirapine x 1/jour pour un minimum de 4 à 6 semaines et jusqu'à 1 semaine après la fin de l'allaitement maternel Pour les nourrissons en allaitement artificiel : Névirapine x 1/j jusqu'à 4 à 6 semaines de vie ou névirapine dose unique + AZT de la naissance jusqu'à 4 à 6 semaines de vie Quelque soit le mode d'allaitement : Névirapine x 1/j ou AZT x 2/j de la naissance jusqu'à 4 à 6 semaines de vie

Ténofovir+FTC = 1 cp de Truvada®, Ténofovir+FTC+Efavirenz = 1 cp d'Atripla®

\*si l'AZT maternel a été administré plus de 4 semaines avant l'accouchement, la névirapine au début du travail et l'AZT+3TC pendant les 7 jours qui suivent l'accouchement peuvent ne pas être administrés. L'AZT est alors arrêté à l'accouchement.

post-natale par le lait maternel. Ainsi, actuellement plus de 40 % des nouvelles contaminations sont issues d'une TME par le lait maternel (3). Ceci représente plus de 200 000 enfants infectés chaque année par le lait maternel.

Le risque additionnel de TME par le lait est bien connu et varie de 5 à 20 % en particulier si la mère est en situation de primo-infection (8). La transmission par le lait est le plus souvent précoce, dans les 6 premiers mois de vie (75 %) des cas, mais elle peut se poursuivre au-delà et elle est proportionnelle à la durée de l'allaitement maternel (9). Les facteurs de risque de transmission par l'allaitement maternel sont multiples : la primo-infection de la mère,

une charge virale ARN plasmatique élevée ou des CD4 bas chez la mère, les pathologies inflammatoires mammaires et l'allaitement mixte peuvent augmenter le risque de transmission (9-11). Dans une grande étude comparant chez 400 mères VIH+ en Afrique subsaharienne l'allaitement maternel (AM) et l'allaitement artificiel (AA), une transmission plus importante du VIH a été mise en évidence dans le groupe AM par rapport au groupe AA (36,7 vs 20,5% à 2 ans) (12). Cependant la mortalité au même âge était identique dans les 2 groupes (respectivement 24,4 et 20 %) et particulièrement importante dans le groupe AA dans les 6 premiers mois de vie (12). Ces constatations reflètent le dilemme que l'allaitement maternel

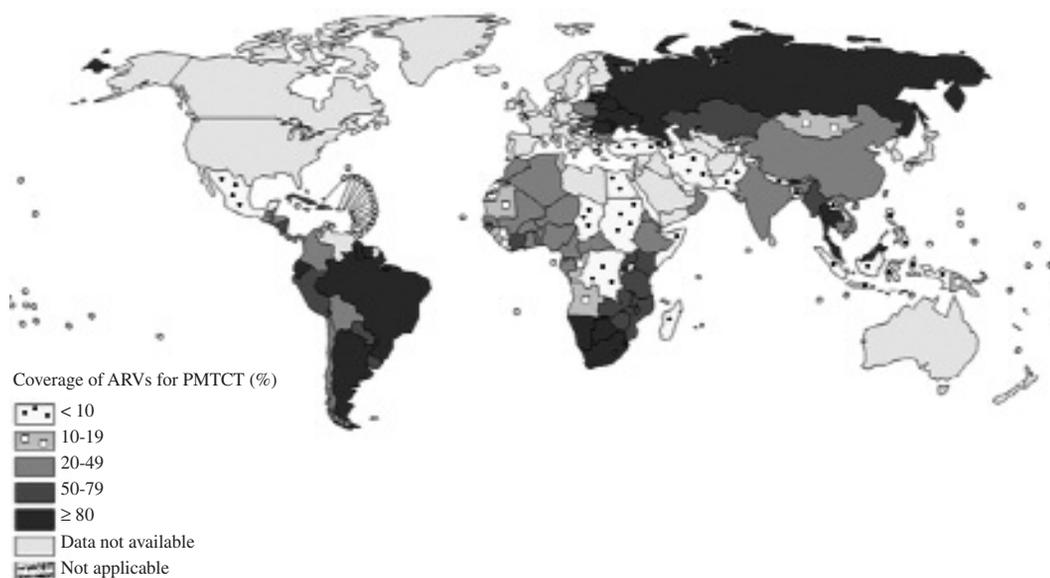


Figure 2. Couverture par la prévention de la transmission mère enfant du VIH en fonction des régions (1).

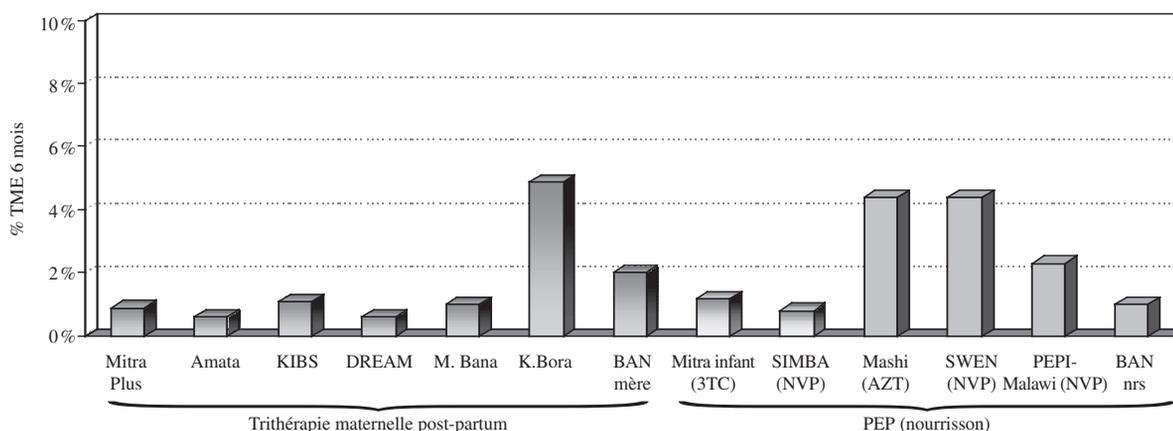


Figure 3. Transmission postnatale du VIH à 6 mois dans les études d'allaitement sécurisé par les antirétroviraux (3, 16).

constituait jusqu'à ces dernières années : un effet protecteur nutritionnel et infectieux bien connu mais un risque de transmission du VIH. Par ailleurs, des épidémies dramatiques de gastro-entérites ont été observées dans des pays ayant une politique particulièrement volontariste vis-à-vis de l'allaitement artificiel, venant confirmer les difficultés de résolution du dilemme de l'allaitement (13). Ainsi en 2006, l'OMS recommandait un allaitement artificiel si les critères « AFASS » était remplis, c'est-à-dire un allaitement acceptable, faisable, abordable, durable et sans danger. Dans le cas contraire un allaitement maternel d'au moins 6 mois était proposé. Toutefois, dans les 2 cas les stratégies d'allaitement étaient complexes : difficulté de remplir les critères AFASS pour l'AA, et difficulté à pratiquer un allaitement exclusif (exclusion de tout autre aliment y compris de l'eau afin de limiter les risques de transmission liés à l'allaitement mixte) pour l'AM (11).

Ainsi, l'apparition du principe de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux a constitué un tournant majeur de la PTME dans les pays du Sud. Cet allaitement sécurisé est basé sur une des 2 stratégies suivantes : administration à la mère d'une trithérapie durant toute la durée de l'allaitement, ou administration à l'enfant d'un traitement antirétroviral pendant toute la durée de l'allaitement (prophylaxie péri-exposition ou « PEP » des anglo-saxons). L'ensemble de ces études a mis en évidence, que ce soit au niveau observationnel ou dans le cadre d'essais comparatifs, des taux de transmission postnatale du VIH à 6 mois de l'ordre de 0,6 à 4,9% (figure 3). Une étude récente a comparé les 2 stratégies au sein d'un même essai randomisé (BAN Study) (14). Le taux de transmission du VIH entre 2 et 28 semaines était respectivement de 1,7%, 2,9% et 5,7% dans les groupes névirapine monothérapie chez le nourrisson pendant toute la durée de l'AM, trithérapie chez la mère pendant toute la durée de l'AM et contrôle (allaitement maternel non sécurisé), sans différence significative entre les 2 premiers groupes mais avec un risque significativement augmenté dans le groupe contrôle (14).

L'ensemble de ces observations a abouti à la révision fin 2009 des recommandations OMS de PTME proposant de manière prioritaire un allaitement maternel sécurisé par les antirétroviraux pendant au moins 6 mois (tableau 1) (15,16).

### L'enfant infecté par le VIH dans les pays aux ressources limitées

Au niveau des pays aux ressources limitées, il est important que les soins aux enfants infectés par le VIH soient inclus dans

le cadre de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME), qui comporte 3 composantes principales : l'amélioration des compétences du personnel soignant, l'amélioration globale du système de santé et l'amélioration des pratiques familiales et communautaires en matière de santé. Par ailleurs, si le traitement ARV est, aujourd'hui la base de cette prise en charge, il doit aussi s'intégrer dans le cadre d'une prise en charge globale qui à côté de la composante médicale doit assurer une prise en charge nutritionnelle, psychologique et sociale de l'enfant et de sa famille. Il appartient à chaque pays de faire en sorte que ces diverses composantes puissent être assurées au niveau des structures de soins. Un tel dispositif englobe, à côté de l'équipe soignante proprement dite, la participation du secteur communautaire dont l'action est souvent essentielle pour la réussite d'une prise en charge efficace.

La prise en charge des enfants infectés par le VIH dans les pays à faibles ressources a longtemps été très en retard sur celle des adultes, en particulier pour l'accès au traitement ARV. Longtemps discutés dans les pays aux ressources limitées, la faisabilité du traitement ARV et son impact sur la diminution de la mortalité sont aujourd'hui démontrés (17). Actuellement, l'accès au traitement ARV des enfants s'est amélioré ; on estimait en 2008 que plus de 275 000 enfants recevaient un traitement ARV contre 75 000 en 2005. Si ce chiffre représente un progrès, il ne constitue cependant que 38% des besoins en fonction des recommandations de 2006 alors même que le nombre d'enfants à mettre sous traitement devrait augmenter en fonction des recommandations 2010 (18). Cet accès au traitement des enfants est souvent compliqué du fait de certaines spécificités par rapport à l'adulte : difficulté du diagnostic et défis que posent l'élaboration de schémas antirétroviraux appropriés, peu coûteux et comportant des formulations galéniques adaptées.

Outre la meilleure connaissance de l'évolution de l'infection à VIH pédiatrique et de sa gravité particulière dans les pays aux ressources limitées, l'intérêt du diagnostic précoce et du traitement antirétroviral précoce des nourrissons infectés par le VIH ont constitué les grandes avancées récentes dans la prise en charge du VIH de l'enfant dans les pays aux ressources limitées.

### Gravité de l'infection à VIH pédiatrique dans les pays aux ressources limitées

Peu de données sont disponibles sur l'histoire naturelle de l'infection à VIH de l'enfant dans les pays aux ressources limitées. L'ensemble des informations sont issues de l'analyse de l'évolution des enfants inclus dans des essais de prévention de la transmission

## Transmission mère-enfant et VIH pédiatrique dans les pays du Sud : actualités, progrès et difficultés

Tableau 2a. Classification clinique du VIH/SIDA pédiatrique, d'après l'OMS 2005\* (22)

<b>Stade 1</b>
Enfant asymptomatique Lymphadénopathie persistante généralisée
<b>Stade 2</b>
Hépatosplénomégalie Prurigo Dermatite séborrhéique Infection diffuse à <i>Papillomavirus</i> <i>Molluscum contagiosum</i> extensifs Infections fongiques unguéales Ulcération orales récurrentes Erythème linéaire gingival Chéilite des commissures Parotidite Zona Infections ORL récurrentes ou chroniques (otite moyenne, otorrhée, sinusite)
<b>Stade 3</b>
Symptômes/pathologies pour lesquels un diagnostic peut être effectué sur la base de l'examen clinique ou d'examens complémentaires simples : Malnutrition modérée non expliquée répondant mal à une prise en charge standard Diarrhée persistante inexpliquée (14 jours ou plus) Fièvre persistante inexpliquée (intermittente ou constante, d'une durée supérieure à 1 mois) Candidose orale (en dehors de la période néonatale) Leucoplasie orale chevelue Gingivite ou péri-odontite aiguë ulcéro-nécrosante Tuberculose pulmonaire Pneumonies d'allure bactériennes sévères récurrentes Symptômes/pathologies où un test de confirmation est nécessaire : Maladie pulmonaire chronique associée au VIH incluant les dilatations des bronches Pneumopathie interstitielle lymphoïde Anémie inexpliquée (< 8 g/dl), et/ou neutropénie (< 1 000/mm <sup>3</sup> ) et/ou thrombopénie (< 50 000/mm <sup>3</sup> ) de plus de 1 mois
<b>Stade 4</b>
Symptômes/pathologies pour lesquels un diagnostic peut être effectué sur la base de l'examen clinique ou d'examens complémentaires simples : Malnutrition sévère/cachexie non expliquée répondant mal à une prise en charge standard Pneumocystose Infection sévère récurrente présumée bactérienne (ex. : empyème, pyomyosite, infection ostéoarticulaire, méningite, à l'exclusion de la pneumonie) Infection chronique herpétique (orolabiale ou cutanée de plus de 1 mois) Tuberculose extra-pulmonaire Sarcome de Kaposi Candidose oesophagienne Toxoplasmose cérébrale (en dehors de la période néonatale) Encéphalopathie à VIH Symptômes/pathologies où un test de confirmation est nécessaire : Infection à CMV (rétinite à CMV ou infections des organes en dehors du foie, rate ou ganglions, avec un début à l'âge de 1 mois ou plus) Cryptococcose extra-pulmonaire incluant les méningites Infection fongique endémique disséminée (ex. : histoplasmosse extrapulmonaire, coccidioidomycose, pénicilliniose) Cryptosporidiose Isosporose Infection disséminée à mycobactérie atypique Infection à candida de la trachée, bronches ou poumons Infection viscérale à herpes simplex Fissure rectale acquise associée au VIH Lymphome cérébral ou lymphome B non-Hodgkinien Leuco-encéphalite multifocale progressive Cardiomyopathie ou néphropathie liée au VIH

\* description détaillée des différents symptômes (Annexe 2, pp 30-40), disponible à : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalstaging.pdf>

mère enfant ou de prévention des infections opportunistes ou encore d'études observationnelles. Aucune donnée n'est disponible dans de grandes cohortes prospectives comparables aux études européennes et américaines (19).

Sur le plan clinique, des formes sévères, des formes lentes mais aussi des formes de gravité intermédiaire de l'infection à VIH sont décrites chez l'enfant (20). Toutefois plusieurs études montrent que l'évolution de l'infection à VIH pédiatrique est plus sévère en Afrique subsaharienne que dans les pays du Nord.

La mortalité des nourrissons infectés a été évaluée dans une analyse poolée portant sur près de 3 500 enfants inclus dans 9 études de prévention de la transmission mère-enfant conduites en Afrique subsaharienne (21). Tous les enfants étaient nés avant 2 000 et n'avaient pas bénéficié d'une multithérapie antirétrovirale. Durant les 30 premiers mois de vie, le risque relatif de décès était de 8,6 chez les nourrissons infectés par rapport aux nourrissons non infectés. Par ailleurs, la probabilité cumulative de décès des nourrissons infectés à l'âge de 2 ans 1/2 était proche de 60%. Ainsi à l'âge de 1 an, 35% des enfants étaient décédés et 52% l'étaient à l'âge de 2 ans. Cette proportion importante de décès est nettement supérieure à la mortalité observée dans la cohorte française avant l'ère des multithérapies. En résumé, ces résultats suggèrent que plus de 50% des nourrissons infectés et non traités par multithérapie antirétrovirale évoluent vers une forme sévère d'infection à VIH avec une progression rapide vers le SIDA et un décès dans les 3 premières années de vie. Cependant il est difficile de faire la part entre le décès lié au VIH et le décès lié à un accès limité à de bonnes conditions d'hygiène, aux soins de santé primaires et à certaines vaccinations spécifiques disponibles dans les pays du Nord.

Par ailleurs les enfants infectés présentent de nombreux symptômes non spécifiques et fréquents en dehors de l'infection à VIH, ce qui peut conduire à sous-estimer le diagnostic d'infection à VIH. Ceci souligne la nécessité de formation des cliniciens à la reconnaissance des situations à risque et à la pratique d'un test de dépistage au moindre doute clinique.

Dans ce contexte la partie clinique de la classification pédiatrique de l'OMS révisée en 2005 est d'un apport important pour le clinicien (tableau 2a) (22). Comme chez l'adulte, 4 catégories cliniques sont précisément décrites : la catégorie 1 correspond à l'absence de symptômes ou à des symptômes à type de lymphadénopathie, la catégorie 2 à des symptômes modérés, la catégorie 3 à des symptômes avancés et la catégorie 4 à des symptômes et maladies classant pour le sida. Dans une étude Zambienne effectuée avant l'ère des multithérapies, la mortalité a été évaluée à partir du moment où l'enfant devenait symptomatique (23). La mortalité était alors de 89% pour les nourrissons, de 59% pour les enfants âgés de 1 à 2 ans, de 32% pour les enfants âgés de 2 à 5 ans et de 40% pour les enfants âgés de 6 à 9 ans. La mortalité augmentait par ailleurs de façon majeure avec le stade clinique (2,3, 14,7 et 44,5 décès pour 100 enfants respectivement aux stades 1-2, 3 et 4) (24).

Dans les pays aux ressources limitées, des facteurs immuno-virologiques prédictifs de progression ont été mis en évidence chez l'enfant infecté comme chez l'adulte. Toutefois là encore les données sont en nombre plus limitées que dans les pays du Nord, et l'on ne dispose pas de méta-analyse du risque de progression en fonction des CD4 et de la charge virale, comparable aux études pédiatriques du Nord (25).

Un niveau élevé de charge virale chez le nourrisson était prédictif de progression dans une étude Ougandaise (26) Ainsi les nourrissons ayant une charge virale supérieure à 5,65 log<sub>10</sub> copies/mL avait un risque relatif de décès supérieur à 8 par rapport à des nourrissons ayant une charge virale inférieure à 4,8 log<sub>10</sub> copies/mL. Dans une étude effectuée chez des enfants non éligibles pour le traitement, au stade 1-2 et âgés de plus de 1 an (moyenne d'âge de 6,4 ans) le risque relatif de progression vers un stade 3 ou 4 était de 2

Tableau 2b. Classification OMS du déficit immunitaire associé au VIH (22).

Classification du déficit immunitaire associé au VIH	CD4 en fonction de l'âge			
	≤ 11 mois (%)	12-35 mois (%)	36-59 mois (%)	≥ 5 ans (cellules/mm <sup>3</sup> )
Non significatif	> 35	> 30	> 25	> 500
Modéré	30-35	25-30	20-25	350-499
Avancé	25-29	20-24	15-19	200-349
Sévère	< 25	< 20	< 15	< 200 ou < 15 %

par tranche de diminution des CD4 de 10 % et de 2,4 par log<sub>10</sub> d'augmentation de la charge virale (27). La classification révisée de l'OMS comporte aussi une partie immunologique en 4 catégories (déficit immunitaire sévère, avancé, modéré et absence de déficit immunitaire) fondées sur la valeur des CD4 en fonction de l'âge en valeur absolue mais surtout en pourcentage des lymphocytes totaux (tableau 2b) (22). Toutefois, la gravité de l'infection précédemment décrite chez le jeune enfant laisse présager d'une valeur prédictive de progression de ces marqueurs limitée chez le nourrisson, de façon tout à fait comparable à ce qui est observé au Nord.

### Importance du diagnostic précoce de l'infection chez l'enfant dans les pays aux ressources limitées

La confirmation biologique précoce (diagnostic précoce) de l'infection en particulier chez le nourrisson exposé est cruciale car elle va permettre l'initiation rapide d'un traitement antirétroviral. Un nombre insuffisant d'enfants bénéficie de ce diagnostic biologique dans les pays du Sud. Seuls 15 % des enfants exposés au VIH *in utero* et en période périnatale bénéficient d'un diagnostic précoce d'infection virale (28). Ces difficultés peuvent être liées à l'insuffisance de moyens techniques de réalisation du diagnostic biologique, mais aussi à des difficultés d'organisation du dépistage.

Dans tous les cas toute suspicion clinique d'infection à VIH doit être confirmée biologiquement et tout nourrisson exposé au VIH pendant la grossesse doit bénéficier d'un test biologique recherchant une éventuelle contamination.

\* Modalités du diagnostic biologique de l'infection à VIH chez l'enfant (4)

Comme dans les pays du Nord, le diagnostic biologique d'infection à VIH chez l'enfant est basé sur 2 types de tests. D'un part les « tests sérologiques » et d'autre part les « tests virologiques ».

- Les tests sérologiques détectent les anticorps anti-VIH (Elisa, test rapides par exemple).

- Les tests virologiques détectent des constituants de la particule virale. Ils sont souvent appelés de manière commune « PCR VIH », mais ils sont variés et reposent sur des techniques d'amplification de l'ARN, de l'ADN ou une détection ultra-sensible de l'antigénémie p24. Enfin un progrès considérable a été effectué dans la simplification du prélèvement du test virologique grâce à l'utilisation du « Dry Blood Spot » (DBS) (littéralement « tache de sang séché ») qui consiste à prélever 3 à 5 gouttes de sang au talon ou au gros orteil du nourrisson, puis à l'appliquer sur du papier buvard qui peut être aisément envoyé à un laboratoire de référence. Le laboratoire peut alors effectuer un test virologique sur ce prélèvement. Ceci constitue un important progrès dans la faisabilité à grande échelle du diagnostic virologique.

\* Algorithme de diagnostic de l'infection à VIH de l'enfant (4)

Après l'âge de 18 mois, le diagnostic biologique d'infection à VIH s'effectue comme chez l'adulte par un test sérologique de type Elisa et/ou test rapide. Sa positivité signe le diagnostic d'in-

fection à VIH. L'algorithme de confirmation est comparable à celui de l'adulte.

Avant l'âge de 18 mois, le diagnostic d'infection est fondé sur un test virologique (PCR ARN, ADN ou Ag p24 ultrasensible) sur sang total ou DBS. En effet, jusqu'à l'âge de 9 à 18 mois le nourrisson peut avoir un test sérologique positif lié à la présence des anticorps anti-VIH maternels transmis par voie transplacentaire.

Ce test virologique de diagnostic est effectué de manière précoce entre 4 et 6 semaines de vie. La précocité de ce test virologique mais aussi du résultat, qui peut être compromise ou retardée par des difficultés logistiques, est une priorité. Ainsi, les recommandations OMS 2010 préconisent que le délai de retour du résultat du test doit être inférieur à 4 semaines (4). En effet de la précocité du diagnostic d'infection à VIH dépendra celle du traitement et du pronostic du nourrisson. Si ce test virologique s'avère positif, un 2<sup>e</sup> test de contrôle doit être effectué mais le traitement doit être débuté sans délai et sans attendre les résultats du contrôle.

\* Diagnostic de non contamination (4)

Si le test virologique à l'âge de 4-6 semaines est négatif, la disparition des anticorps maternels sera vérifiée par un test sérologique Elisa dès l'âge de 9 mois. En effet, chez environ 50 % des enfants, les anticorps maternels anti-VIH transmis passivement ont disparu à cet âge là. Si le test est négatif et que l'enfant n'est plus exposé au VIH (absence d'allaitement en particulier) le suivi et le cotrimoxazole peuvent être arrêtés. Si ce test sérologique est positif, un 2<sup>e</sup> test virologique peut être effectué, s'il est réalisable localement. Chez l'enfant symptomatique, ce test virologique est indispensable. Dans tous les cas, une sérologie de contrôle sera effectuée à 18 mois. Dans le cas particulier de l'allaitement maternel, il est important de noter qu'une 2<sup>e</sup> recherche de virus devra être effectuée au moins 6 semaines après la fin de l'allaitement, soit par test virologique avant 9 mois, soit par test sérologique après 9-18 mois.

La pratique de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux n'a jusqu'à récemment pas modifié ces recommandations. En particulier, il est nécessaire d'effectuer un test de contrôle (virologique ou sérologique en fonction de l'âge de l'enfant) au moins 6 semaines après la fin de l'allaitement et des prophylaxies conjointes.

c) Le traitement antirétroviral de l'enfant dans les pays aux ressources limitées

Les recommandations OMS 2010 tendent à donner des directives pour que le plus grand nombre d'enfants infectés par le VIH puissent bénéficier en première comme en deuxième ligne de traitement des ARV les plus puissants et les plus adaptés à l'enfant (18).

\* Quand débiter le traitement ?

Les enfants de moins de 12 à 24 mois : En l'absence de traitement ARV, 35 % des enfants décèdent autour de l'âge de 1 an et 52 % à l'âge de 2 ans (21). A l'opposé, débiter systématiquement un traitement ARV le plus tôt possible après le diagnostic d'infection VIH chez un enfant asymptomatique conduit à une réduction de la mortalité de 75 % comparée à celle des enfants traités secondairement en fonction de la survenue de signes cliniques ou d'une baisse des CD4 (29). Ceci a été parfaitement démontré chez les enfants de moins de 12 mois. Bien qu'aucun essai randomisé n'ait démontré d'une façon certaine l'efficacité d'une mise sous traitement ARV systématique dans la tranche d'âge de 12 à 24 mois, la constatation d'une progression plus rapide de l'infection à VIH et d'un taux de mortalité plus élevé durant les 2 premières années de vie chez les enfants d'Afrique subsaharienne comparés à ceux d'Europe ou des USA (19) justifie l'indication d'étendre la mise sous traitement ARV systématique aux enfants infectés par le VIH durant les deux premières années de vie. On peut donc conclure que

Tableau 3. Récapitulatif des associations d'ARV à utiliser en première ligne chez l'enfant.

Age	INNRT ou IP	2 INRT
Enfants de moins de 24 mois sans exposition aux ARV	NVP	AZT + 3TC 3TC + ABC (3TC + d4T)
Enfants de moins de 24 mois exposés à 1 INNRT	LPV/r	
Enfants de moins de 24 mois sans information sur une éventuelle exposition aux ARV	NVP	
Enfants de 24 mois à 3 ans	NVP	
Enfants de plus de 3 ans	NVP ou EFV	

tout doit être fait pour rendre possible un diagnostic précoce pour un traitement ARV précoce des enfants infectés par le VIH. C'est ainsi que tout enfant de moins de 24 mois avec une infection à VIH confirmée (sur la virologie) sera mis sous traitement ARV quel que soit son stade clinique ou immunologique.

Les enfants de 24 mois ou plus : Les enfants de 24 à 59 mois seront mis sous traitement ARV en fonction des critères cliniques et immunologiques définis par l'OMS (tableau 3). C'est ainsi que seront mis sous traitement ARV tous les enfants infectés par le VIH au stade clinique OMS 3 et 4 et ceux de stade OMS 1 et 2 avec un pourcentage de CD4+  $\leq 25\%$  ou avec un taux absolu de CD4  $\leq 750$  cellules/mm<sup>3</sup>.

\* Recommandations sur le choix des ARV à utiliser pour initier le traitement :

Il s'agit dans tous les cas d'une trithérapie dont la composition peut varier selon l'âge de l'enfant et le contexte dans lequel le traitement est initié. Il est important qu'au niveau de chaque pays les lignes thérapeutiques (première et seconde ligne) soient standardisées. Un document national des normes et procédures élaboré par des experts définit ces lignes et sert de référence pour la conduite du traitement ARV. Les ARV choisis pour les composer doivent avoir une puissance antivirale maximale, une toxicité minimale et une forme galénique, d'utilisation simple adaptée à l'âge de l'enfant.

Pour les enfants de moins de 24 mois, il convient de distinguer les enfants infectés par le VIH naifs de toute exposition aux ARV de ceux déjà exposés à la NVP ou à un autre inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT), soit pris par la mère à titre curatif ou dans le cadre de la PTME, soit donnés à l'enfant à titre prophylactique. Le traitement ARV initié sera l'association NVP + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) pour les enfants naifs, et l'association lopinavir/ritonavir + 2 INRT pour les enfants exposés. En effet, les résultats de plusieurs travaux ont confirmé que les enfants infectés par le VIH et pré exposés aux INNRT développaient des résistances à cette catégorie de molécules (30, 31) pouvant compromettre l'efficacité des associations incluant de la NVP (31). Pour les enfants dont on ne sait rien sur une éventuelle exposition aux ARV, il est préférable de débiter par l'association NVP + 2 INRT.

Pour les enfants de 24 mois ou plus le traitement sera toujours initié par l'association 1 INNRT + 2 INRT. L'INNRT utilisé sera la NVP avant l'âge de 3 ans et la NVP ou l'efavirenz (EFV) passé cet âge.

Pour tous les enfants, les 2 INRT seront choisis parmi les associations suivantes (dans l'ordre préférentiel) : zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) ou 3TC + abacavir (ABC) ou 3TC + stavudine (d4T) en essayant au maximum d'éviter cette dernière association.

Les doses et les formes galéniques à utiliser en fonction du poids pour les ARV chez les enfants sont détaillées dans les recommandations OMS 2010 du traitement ARV de l'enfant ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf)

(18). Par ailleurs certaines situations (tuberculose, anémie sévère, hépatite...) doivent conduire à des adaptations de traitement (18). Enfin l'ensemble de ces mesures thérapeutiques sont associées à une éventuelle prescription de cotrimoxazole en fonction du niveau de CD4, et aussi à une prise en charge nutritionnelle et vaccinale adaptée (18).

Comme dans les pays du Nord, l'observance au traitement est un problème majeur dans la prise en charge du VIH pédiatrique et doit être suivie de manière rapprochée.

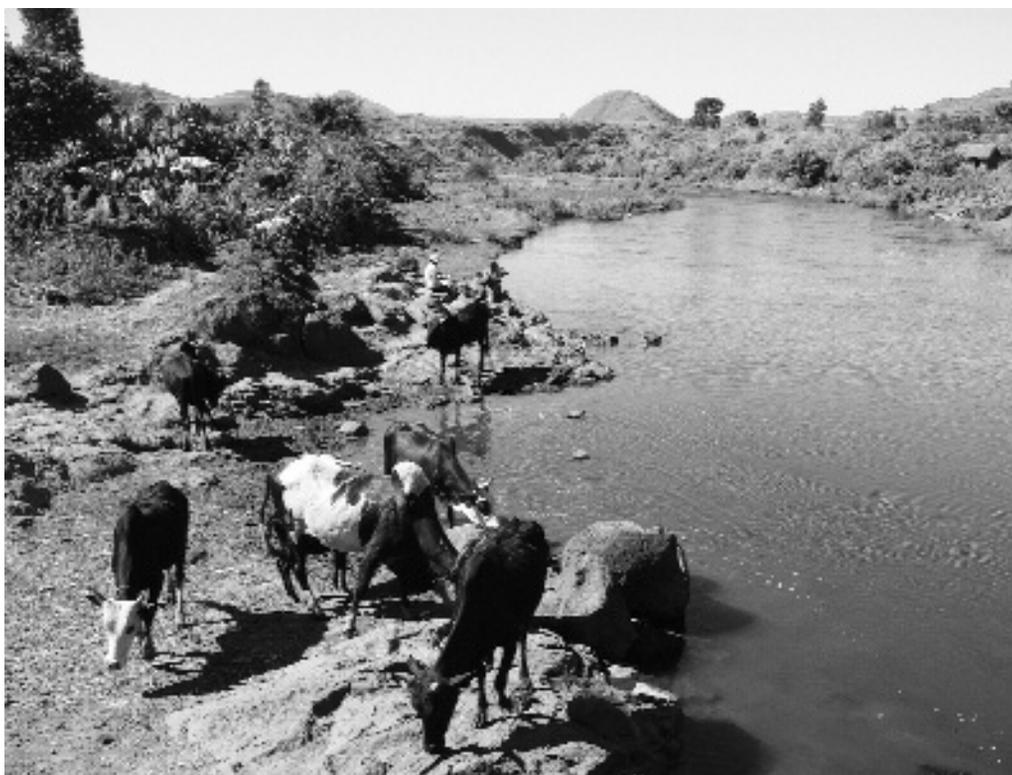
## Conclusion

La transmission mère-enfant du VIH et la prise en charge de l'infection à VIH pédiatrique dans les pays aux ressources limitées ont connu ces dernières années des progrès considérables. Ces progrès, s'ils se confirment, permettront d'espérer une diminution majeure de l'épidémie et de sa gravité chez les enfants. Dans le contexte d'un accès maintenant possible aux ARV, le transfert de compétence du Nord au Sud et le passage à l'échelle dans chaque pays aux ressources limitées constituent les principaux défis.

## Références

1. WHO, UNICEF, UNAIDS. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010. WHO UNAIDS ed, Genève, Paris, 2010.
2. UNICEF. Children and AIDS: Fifth Stocktaking Report. UNICEF, UNAIDS, WHO, UNFPA, UNESCO ed, Paris, Genève, 2010, p. 48.
3. Mofenson LM. Protecting the next generation--eliminating perinatal HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2010; 362 : 2316-8.
4. WHO. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. WHO ed, Geneva, 2010, p. 64.
5. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD003510.
6. Tchendjou P, Same-Ekobo C, Nga A, Tejiokem M, Kfutwah A, Nlend AN *et al*. Effectiveness of multidrug antiretroviral regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in routine public health services in Cameroon. *PLoS One* 2010; 5 : e10411.
7. Perez F, Zvandaziva C, Engelsmann B, Dabis F. Acceptability of routine HIV testing («opt-out») in antenatal services in two rural districts of Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41 : 514-20.
8. Dunn D, Newell ML. Vertical transmission of HIV. *Lancet* 1992; 339 : 364-5.
9. Coutousdis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR *et al*. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004; 189 : 2154-66.
10. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, Panteleeff D, Mwatha A *et al*. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001; 183 : 206-212.
11. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutousdis A, Bennis ML *et al*. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007; 369 : 1107-16.
12. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A *et al*. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *Jama* 2000; 283 : 1167-74.
13. Mach O, Lu L, Creek T, Bowen A, Arvelo W, Smit M *et al*. Population-based study of a widespread outbreak of diarrhea associated with increased mortality and malnutrition in Botswana, January-March, 2006. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80 : 812-8.
14. Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, Kayira D, Hosseinipour MC, Kourtis AP *et al*. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2010; 362 : 2271-81.

15. WHO. HIV and infant feeding, Revised principles and recommendations, rapid advice. WHO ed, Geneva, 2009, p. 24. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598873\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598873_eng.pdf)
16. WHO. Recommendations: Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. WHO ed, Genève, 2010, p. 58.
17. Sauvageot D, Schaefer M, Olson D, Pujades-Rodriguez M, O'Brien DP. Antiretroviral therapy outcomes in resource-limited settings for HIV-infected children <5 years of age. *Pediatrics* 2010; 125 : e1039-47.
18. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. WHO ed, Geneva, 2010, p. 206.
19. Little K, Thorne C, Luo C, Bunders M, Ngongo N, McDermott P *et al.* Disease progression in children with vertically-acquired HIV infection in sub-Saharan Africa: reviewing the need for HIV treatment. *Curr HIV Res* 2007; 5 : 139-53.
20. Tindyebwa D, Kayita J, Musoke P, Eley B, Nduati R, Coovadia H *et al.* Chapter 2 : Epidemiology, Pathogenesis, and Natural History. In « Tindyebwa D, Kayita J, Musoke P, Eley B, Nduati R, Coovadia H, *et al.* Handbook on Paediatric AIDS in Africa by the African Network for the Care of Children Affected by AIDS ». ANECCA ed, Kampala, 2006, pp 15-32.
21. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364 : 1236-43.
22. WHO. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance. WHO ed, Geneva, 2005.
23. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 : 1865-71.
24. Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, Nunn A, Chintu C *et al.* Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAP Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42 : 637-45.
25. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362 : 1605-11.
26. Brahmabhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, Serwadda D, Lutalo T, Nalugoda F *et al.* Mortality in HIV-infected and uninfected children of HIV-infected and uninfected mothers in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41 : 504-8.
27. Charlebois ED, Ruel TD, Gasasira AF, Achan J, Kateera F, Akello C *et al.* Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 : 330-5.
28. WHO. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report. WHO ed, Geneva, 2009.
29. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA *et al.* Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359 : 2233-44.
30. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L *et al.* Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356 : 135-47.
31. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T *et al.* Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1510-20.



Zébus, Madagascar © Imbert Patrick