

Synthèse

Estimation du taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant : problèmes méthodologiques et estimations actuelles

Rapport de deux ateliers de travail
(Gand, Belgique, 17-20 février 1992
et 3-5 septembre 1993)

Groupe international de travail
sur la transmission mère-enfant du VIH

L'expansion mondiale de l'épidémie d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), par l'intermédiaire des contacts hétérosexuels et l'usage de drogues intraveineuses, a entraîné une prévalence élevée de l'infection chez les femmes en âge de procréer, particulièrement en Afrique [1]. La transmission mère-enfant du VIH, souvent désignée sous le terme de transmission périnatale, est une conséquence directe de ce modèle épidémiologique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'en 1992, près d'un million d'enfants infectés étaient nés de mères contaminées par le VIH depuis le début de l'épidémie. La moitié d'entre eux avaient déjà atteint le stade de Sida et étaient décédés [2]. De plus, un grand nombre d'enfants non contaminés deviennent orphelins, perdant un de leurs parents (ou les deux) à la suite de l'infection par le VIH [1, 3]. De nombreux chercheurs ont étudié la transmission mère-enfant du VIH depuis le milieu des années 80 [4-7].

Ces études ont été nécessaires pour au moins cinq raisons :

- fournir des estimations du taux de transmission mère-enfant du VIH pour les projections démographiques [1, 2] ;
 - planifier l'allocation des ressources de santé ;
 - obtenir une échelle fiable de la gamme des valeurs de la transmission mère-enfant du VIH pour comparer les taux de transmission dans différents contextes épidémiologiques ;
 - comprendre les déterminants de la transmission mère-enfant du VIH pour pouvoir identifier les facteurs accessibles aux interventions qui peuvent en découler ;
 - améliorer les services de conseil (*counselling*) individuel et la prise en charge des mères et des enfants.
- Les chercheurs étudiant la transmission mère-enfant se trouvent confrontés à de nombreux problèmes d'ordre pratique, incluant des difficultés avec les instruments de collecte d'informations mis au point pour les enquêtes, les définitions utilisées pour calculer le taux de transmission et le protocole de suivi clinique et biologique des enfants. Le besoin d'une réflexion méthodologique sur la transmission mère-enfant du VIH, avec une référence spéciale à l'Afrique, a été reconnu par plusieurs chercheurs, la *Task Force Sida* (ATF) de la Communauté économique européenne (CEE) et

l'OMS dès 1988 [8]. La plupart des études entreprises avaient, à cette époque, un suivi insuffisant pour fournir des résultats définitifs pour la formulation de recommandations dans les domaines de la santé publique et de la pratique clinique.

Deux réunions se sont tenues à Gand (Belgique) en février 1992 et septembre 1993, sous les auspices de l'ATF en collaboration avec le Programme global de lutte contre le Sida (GPA) de l'OMS et l'Unicef. Une quarantaine de scientifiques venant de quatre continents, experts en pédiatrie, obstétrique, virologie, épidémiologie et biostatistiques, ont participé à ces séminaires. Il s'agissait :

- de discuter des problèmes méthodologiques dans l'estimation du taux de la transmission mère-enfant du VIH-1 avec une référence spéciale pour les pays en développement ;
- d'effectuer une évaluation critique d'un certain nombre d'études périnatales en utilisant une approche méthodologique standardisée.

Ce rapport fournit un résumé des discussions et recommandations faites durant le premier séminaire et de leurs applications après 18 mois de recul par le Groupe international de travail sur la transmission mère-enfant du VIH, désigné sous l'appellation Groupe de Gand.

F. Dabis : Unité Inserm 330, Université de Bordeaux II, 146 rue Léo-Saignat, 33076, Bordeaux cedex, France.

Tirés à part : F. Dabis.



Le Groupe international de travail sur la transmission mère-enfant du VIH (Groupe de Gand) comprend les personnes suivantes.

Secrétariat scientifique: François Dabis (France), David Dunn (Royaume-Uni), Lieve Fransen (*Task Force Sida*, CEE), Neal Halsey (États-Unis), Philippe Lepage (Belgique), Philippe Msellati (Côte d'Ivoire), Marie-Louise Newell (Royaume-Uni), Benjamin Nkowane (Programme global de lutte contre le Sida, OMS), Catherine Peckham (Royaume-Uni) et Philippe Van de Perre (Ruanda).

Chercheurs: Warren Andiman (États-Unis), Anatolie Bazubagira (Ruanda), Ganapati Bhat (Zambie), Stéphane Blanche (France), Réginald Boulos (Haïti), Marc Bulterys (Ruanda), John Chiphangwi (Malawi), Pratibha Datta (Kenya), Homer Davis (Haïti), Kevin De Cock (Royaume-Uni), Abel Dushimimana (Ruanda), Anatole Ekpini (Côte-d'Ivoire), Joanne Embree (Canada), Carlo Giaquinto (Italie), Laura Guay (Ouganda), Deo-Gratias Hitimana † (Ruanda), David Hom (Ouganda), Etienne Karita (Ruanda), Christian Kind (Suisse), Marc Lallemand (Congo), Sophie Lallemand-LeCœur (Congo), Nsuami Malanda (Zaïre), Marie-Jeanne Mayaux (France), Paolo Miotti (Malawi), Charles Mitchell (États-Unis), Francis Mmiro (Ouganda), Ruth Nduati (Kenya), Samuel Nzingoula (Congo), Felix Omeñaca (Espagne), Anuvat Roongpisuthipong (Thaïlande), Christine Rouzioux (France), Andrea Ruff (États-Unis), Robert Ryder (Zaïre), Michael Saint-Louis (Zaïre), Nathan Shaffer (États-Unis), Mauro Schechter (Brésil), Robert J. Simonds (États-Unis) et Marleen Temmerman (Kenya).

Statisticiens: Daniel Commenges (Unité Inserm 330, Bordeaux, France) et David Dunn (Institute of Child Health, Londres, Royaume-Uni)

Les personnes suivantes ont également participé aux réunions du Groupe de Gand: Georgette Adjorlolo (Côte-d'Ivoire), Jean-Paul Butzler (Belgique), Joan Casanova (*Task Force Sida*, CEE), Eric Delaporte (France), Katrien Fransen (Belgique), Joseph Fumbi (Unicef), William Heyward (Programme global de lutte contre le Sida, OMS), Normand Lapointe (Canada), Laurent Mandelbrot (France), Jorge Nieto (*Task Force Sida*, CEE), Peter Piot (Belgique), Roger Salamon (France), Rachid Salmi (France), Anna-Maria Stevens (Belgique), Cladd Stevens (États-Unis) et Marc Tardieu (France).

Cette initiative a été financée par la *Task Force Sida* (ATF) de la Communauté économique européenne (CEE), le Programme global de lutte contre le Sida (GPA) de l'OMS et l'Unicef.

Ce manuscrit a été préparé par Philippe Msellati et François Dabis avec l'aide éditoriale des autres membres du secrétariat scientifique du Groupe de Gand ainsi que de Mmes Evelyne Bloch et Nicole Guillau.

Une version partielle de cet article est parue en anglais dans le journal *Aids* [1993; 7: 1139-48].

Une communication orale a été effectuée au cours des Journées scientifiques 1993 du réseau Sida de l'Aupelf-Uref à Marrakech (Maroc), le 11 décembre 1993.

Vue d'ensemble des études terminées et de celles en cours

Les principaux investigateurs de quatorze études différentes ont participé au premier séminaire. Cinq études examinées provenaient d'Afrique centrale [9-14], trois d'Afrique de l'Est [15-17], une des Caraïbes [18], trois des États-Unis [19-22] et deux d'Europe [23-25]. Exceptée une étude en Afrique centrale, ces projets avaient tous été réalisés dans des grands centres urbains où la séroprévalence du VIH est élevée. Dans les pays en développement, il y avait une grande variation de la séroprévalence chez les femmes enceintes dépistées, de 3,9 % à Brazzaville (Congo) en 1987-1989 [10] à 30 % à Kigali (Ruanda) en 1988-1989 [11]. On possède peu de données concernant la séroprévalence pour les pays industrialisés. Toutes les études évaluées incluaient, comme objectifs, la mesure du taux de transmission mère-enfant du VIH et la description de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH chez l'enfant. Cependant, la moitié des études seulement a pu collecter des données sur les déterminants potentiels de la transmission mère-enfant du VIH. Toutes les études ont commencé entre 1985 et 1989. La disponibilité des outils de diagnostic précoce était limitée au départ et variait selon l'endroit, influençant la conception de ces études. Huit études ont enrôlé des enfants vivants à la naissance et six des femmes enceintes, soit pendant leur grossesse soit au moment de l'accouchement. L'enrôlement a eu lieu dans des services de soins prénatals ou dans des maternités.

Le nombre d'enfants nés de mères séropositives inclus dans chaque étude a varié de 112 à 1 060 dans les pays industrialisés et de 118 à 679 dans les pays en développement. Deux études seulement parmi celles effectuées dans les pays industrialisés comprenaient un groupe de référence [21, 22] comparées aux neuf études réalisées dans les pays en développement. Des critères variés ont été utilisés pour sélectionner le groupe de comparaison (accouchement suivant âge, parité, origine géographique, etc.). Le nombre d'enfants nés de mères séronégatives inclus dans le groupe de comparaison a varié de 40

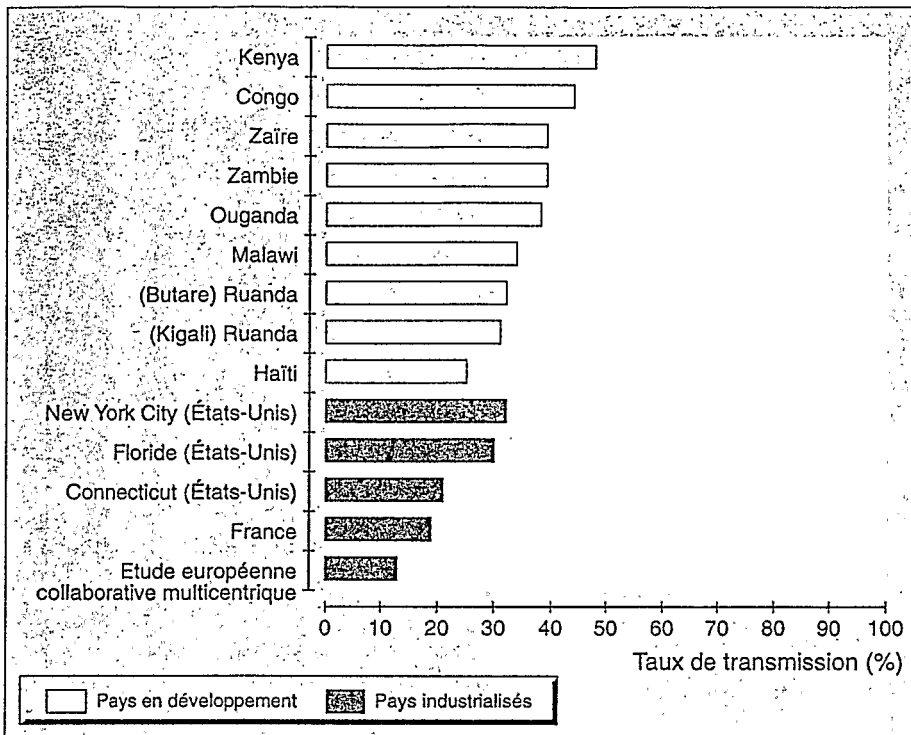


Figure 1. Taux de transmission mère-enfant du VIH-1 dans cinq études en pays industrialisés et neuf en pays en développement (Gand, février 1992).

Figure 1. Mother-to-child HIV transmission rate in five industrialized countries and nine developing countries (Ghent, February 1992).

à 3 589 par étude. Le calcul de la taille de l'échantillon a rarement été fait avant le démarrage des études.

Toutes les études présentaient un suivi clinique régulier pendant la première année de vie, mais des discordances étaient observées dans le suivi à long terme, la fréquence et la chronologie des prélèvements des échantillons sanguins et dans la durée totale du suivi. Dans la plupart des études, la mortalité dans le groupe de référence (enfants nés de mères séronégatives) a été plus faible que prévue en raison du biais de surveillance. Les différentes estimations du taux de transmission mère-enfant du VIH variaient de 13 à 32 % dans les pays industrialisés et de 26 à 48 % dans les pays en développement (figure 1). Cependant, la méthode utilisée pour estimer le taux de transmission mère-enfant du VIH a été spécifique à chaque étude et aucune comparaison directe entre les études n'était possible.

Résumé des recommandations

Procédures cliniques et procédures de laboratoire

• Enrôlement

Les femmes doivent être identifiées pendant leur grossesse plutôt qu'à l'accouchement pour étudier les mécanismes de transmission dans leur ensemble, et tous leurs enfants doivent être inclus dans l'étude à la naissance. Toute publication doit établir une définition stricte de l'enrôlement avec des critères d'inclusion très clairs et décrire tous les enfants enrôlés. Des critères d'inclusion, définis de manière stricte, doivent être employés pour réduire *a priori* le nombre des perdus de vue. Les femmes qui refusent de participer à l'étude devraient être exclues, soit à l'enrôlement initial,

soit lors de leur refus de participation au premier suivi. En outre, il serait bon d'exclure les femmes et les enfants qui ne résident pas en permanence dans la zone d'attraction de la structure de santé où se déroule l'étude. On ne devrait pas tenir compte des enfants dont les mères n'ont pas été testées avant ou au moment même de l'accouchement. Les mort-nés devraient toujours être exclus du calcul du taux de la transmission mère-enfant du VIH.

Aucune recommandation précise ne peut être faite en ce qui concerne la taille de l'échantillon car celle-ci dépend des objectifs spécifiques de chaque étude. Un groupe de référence est nécessaire pour le calcul de l'excédent de mortalité chez les enfants nés de mères séropositives (voir le paragraphe : Mesure et comparaison des taux de transmission). Bien que l'on ait reconnu que la morbidité et la mortalité du groupe de référence puissent être un mauvais reflet de celles de la population dont il fait partie, les deux cohortes ont le même accès aux soins et aux services spéciaux fournis par l'étude. On a recommandé que les deux groupes soient le plus comparable possible en termes d'âge maternel et de parité, bien qu'un appariement individuel n'ait pas été considéré comme essentiel. Une autre justification de la nécessité d'un groupe de référence est l'identification des séroconversions maternelles et l'étude associée de la transmission post-natale [26].

• Suivi

L'information clinique doit viser l'identification du stade de Sida pédiatrique, des symptômes, signes et décès associés à l'infection par le VIH (voir les définitions proposées dans le paragraphe : Critères de diagnostic et définition des cas). La collecte régulière des spécimens (sang et autres échantillons) pendant au moins 15 mois de vie est importante dans l'analyse de la cinétique de décroissance des anticorps maternels. L'estimation de la mortalité devrait toujours utiliser les méthodes d'analyse de survie, par exemple la méthode de Kaplan-Meier [27]. Un effort doit être fait pour apprécier les causes de décès des enfants morts à leur domicile en utilisant la technique d'autopsie verbale [28]. Pour cela, on doit standardiser les procédures de collecte d'information. Les perdus de vue constituent un pro-

Tableau 1

Définitions cliniques du Sida pédiatrique de l'OMS* utilisées pour la classification de Gand de l'infection pédiatrique par le VIH (1992)

	Définition de l'OMS [29] (Définition de Bangui)	Définition modifiée de l'OMS [8]
Signes majeurs	Perte de poids ou défaut de croissance Diarrhée chronique (> 1 mois) Fièvre prolongée (> 1 mois)	Perte de poids ou défaut de croissance Diarrhée chronique (> 1 mois) Fièvre prolongée (> 1 mois) Pneumonie sévère ou répétée
Signes mineurs	Lymphadénopathies généralisées Candidose oro-pharyngée Infections communes répétées Toux persistante Dermatose prurigineuse généralisée Infection maternelle par le VIH confirmée	Lymphadénopathies généralisées Candidose oro-pharyngée Infections communes répétées Dermatose prurigineuse généralisée Infection maternelle par le VIH confirmée

* Avec les deux définitions, le Sida pédiatrique est suspecté chez un enfant présentant au moins deux signes majeurs et deux signes mineurs en l'absence des causes connues d'immunodéficience.

WHO clinical definitions of pediatric Aids used in the Ghent classification of pediatric HIV infection (1992)

blème majeur dans les études prospectives et peuvent fausser les estimations du taux de transmission mère-enfant du VIH. On doit apporter une définition et une description très claires de cet événement. Lorsque c'est possible, des comparaisons doivent être effectuées entre les caractéristiques cliniques et immunologiques des enfants perdus de vue et de ceux qui ne le sont pas, pour rechercher les biais potentiels.

Critères de diagnostic et définition des cas

• Evaluation clinique

Durant les dernières années, deux définitions cliniques du Sida pédiatrique ont été utilisées, applicables lorsque les capacités diagnostiques étaient limitées (tableau 1): la définition clinique de l'OMS [29], appelée également définition de Bangui, et sa version modifiée [8]. Dans la version modifiée, une toux persistante n'est pas considérée comme signe mineur, mais une pneumonie récurrente est un signe majeur. Ces

définitions ont été évaluées de façon transversale dans de nombreux pays africains se servant des résultats des tests de dépistage des anticorps anti-VIH comme référence [30-32]. Ces définitions ont montré une faible sensibilité et une faible valeur prédictive positive. Dans les études de cohorte où des évaluations transversales répétées sont réalisées, la combinaison des signes et des symptômes nécessaires pour classer un enfant comme présentant tous les critères de la définition pédiatrique du Sida doit être identifiée pendant la même période d'observation, et non en cumulant les données de morbidité accumulées au cours du suivi. Une évaluation comparative de la première définition clinique de l'OMS du Sida pédiatrique et de la version modifiée devrait être réalisée dans les cohortes existantes. En attendant, il est préférable d'utiliser la définition dite de Bangui [29].

• Signes et symptômes de l'infection par le VIH chez les enfants nés de mères séropositives

Il est rarement possible d'établir la per-

Encadré 1

Liste des signes et symptômes en rapport avec l'infection pédiatrique par le VIH chez les enfants nés de mères séropositives.

Classification de Gand (1992)

- Diarrhée persistante (≥ 15 jours)
- Candidose orale (au-delà de la période néonatale)
- Lymphadénopathies généralisées (adénopathies dans au moins deux sites anatomiques différents)
- Défaut de croissance (aucun gain de poids sur trois mois ou croisement de deux percentiles de la courbe de croissance)
- Parotidite chronique (> 1 mois)
- Zona
- Pneumonies récurrentes (deux épisodes ou plus)

List of signs and symptoms of HIV infection in children born to infected mothers. Ghent classification (1992)

sistance des signes et des symptômes chez les nouveau-nés. C'est pour cette raison que, dans une étude, un système de scores a été établi pour la prise en compte du poids relatif et de la dynamique des symptômes [9]. Ce système de scores a besoin d'être évalué par rapport aux définitions cliniques du sida et aux nouvelles méthodes de diagnostic précoce avant d'être recommandé dans d'autres études. On a démontré que certains signes et symptômes étaient hautement prédicteurs de l'infection pédiatrique par le VIH. Une liste des signes et symptômes considérés comme en rapport avec l'infection pédiatrique par le VIH est présentée dans l'encadré 1.

Encadré 2

Définitions concernant les enfants nés de mères séropositives et décédés avant que leur statut vis-à-vis de l'infection par le VIH soit déterminé par les résultats sérologiques. Classification de Gand (1992)

Décès probablement en rapport avec l'infection par le VIH ou le Sida clinique (*tableau 1*):

— au moins un signe ou symptôme lié au VIH (*encadré 1*) lors du dernier suivi et

— décès dû à une infection sévère* ou à une diarrhée persistant au-delà de la quatrième semaine de vie.

Décès probablement sans rapport avec l'infection par le VIH:

— aucun signe ou symptôme lié au VIH (*encadré 1*) lors du dernier suivi et

— décès dû à une cause autre qu'une infection sévère* ou une diarrhée persistant au-delà de la quatrième semaine de vie**.

Décès dont la relation avec l'infection par le VIH est indéterminée:

— tous les décès survenant au cours des quatre premières semaines de vie ou

— au-delà de cette période, tous les décès dus à des causes non répertoriées ci-dessus.

* La liste des infections pédiatriques sévères pourrait être éventuellement précisée mais ne l'a pas été par le Groupe de Gand.

** Les enfants décédant de diarrhée persistante sans présenter aucun autre signe d'infection par le VIH devraient être considérés comme décédant d'une affection dont la relation avec l'infection par le VIH est indéterminée.

Definitions for children born to HIV-seropositive mothers and who die before their serological status can be determined. Ghent classification (1992)

• Décès en rapport avec l'infection par le VIH chez les enfants nés de mères séropositives

Pour calculer le taux de transmission mère-enfant du VIH, il est très important de savoir si un enfant qui est mort avant l'âge de 15 mois était infecté par le VIH ou non. Trois définitions ont été proposées pour les enfants décédés avant que leur statut vis-à-vis de l'infection par le VIH ait pu être déterminé avec certitude (*encadré 2*).

• Évaluation des techniques de laboratoire

Une combinaison de tests Elisa et *Western blot* (Wb) a été utilisée dans la plupart des cohortes. Un consensus a été trouvé pour évaluer les résultats du test Wb selon les critères de l'OMS: un

test Wb est considéré positif si, au minimum, les bandes gp41 et gp120/160 sont réactives. Plus important encore, un Wb négatif doit être défini par l'absence totale de toute bande. Dans tous les autres cas, il s'agit d'un Wb indéterminé. La question de la nécessité d'utiliser un test de confirmation (Wb) pour le suivi longitudinal des enfants nés de mères séropositives a été soulevée [33]. Dans certaines études, des stratégies plus simples et moins coûteuses, comme deux différents types d'Elisa, ont été utilisées. Des stratégies différentes de diagnostic devraient être comparées rétrospectivement au Wb sur des échantillons de sérum prélevés entre l'âge de 12 et 18 mois.

Un consensus a été établi considérant

l'âge de 15 mois comme seuil limite de perte des anticorps pour estimer le taux de transmission mère-enfant du VIH. Néanmoins, chez les nourrissons perdus de vue avant l'âge de 15 mois, un résultat négatif obtenu à 9 mois (ou après) pourrait être considéré comme une séroréversion en l'absence de Sida clinique. Dans les définitions proposées, de tels nourrissons sont classés dans la catégorie « non infectés par le VIH ». Le groupe a reconnu qu'un faible pourcentage d'enfants infectés par le VIH font une séroréversion passagère avant de redevenir séropositifs pour le VIH [16, 34]. Dans la plupart des études, les fenêtres de séronégativité étaient comprises entre 3 et 8 mois, à quelques exceptions près. Le fait de ne pas compter le petit nombre de nouveau-nés présentant des fenêtres plus longues ne devrait pas avoir un impact significatif sur l'estimation globale du taux de transmission mère-enfant du VIH. Diverses méthodes utilisées pour le diagnostic précoce de l'infection par le VIH chez les enfants nés de mères séropositives ont été évoquées: culture virale, amplification génique (*polymerase chain reaction*, PCR), antigénémie P24, production d'anticorps *in vitro*, immunoglobulines sériques spécifiques anti-VIH de type A (IgA) [35]. En 1992, il a été décidé de ne pas intégrer ces critères dans les méthodes proposées pour l'estimation du taux de transmission mère-enfant du VIH. Cependant, les recommandations faites au séminaire de Sienna (janvier 1992) sur le diagnostic précoce de l'infection par le VIH chez les nourrissons [36] doivent dorénavant être prises en compte par le Groupe de Gand. Ces nouveaux outils diagnostiques et, en particulier, les IgA [37], doivent être évalués sur un grand nombre d'échantillons de sérum disponibles recueillis par les études existantes, après standardisation des techniques de laboratoire. Ces résultats pourraient être utilisés pour valider et réviser éventuellement la classification de Gand. Début 1994, ce type de données n'est pas encore disponible.

Mesure et comparaison des taux de transmission

• Approche générale du problème

Idéalement, le taux de transmission (TT) du VIH de la mère à l'enfant doit se calculer ainsi:

Encadré 3

Classification de Gand* pour les enfants nés de mères séropositives selon leur statut probable vis-à-vis de l'infection par le VIH (1992)

Enfant infecté par le VIH :

- Wb positif à 15 mois
- ou
- décès probablement en rapport avec l'infection par le VIH (*encadré 2*)
- ou
- Sida (*tableau 1*).

Enfant non infecté par le VIH :

- Wb négatif à 15 mois
- ou
- Wb négatif à 9 mois ou après chez un enfant perdu de vue sans signes de Sida
- ou
- Wb négatif à 9 mois ou après chez un enfant dont le décès est sans relation avec l'infection par le VIH (*encadré 2*).

Enfant au statut indéterminé vis-à-vis de l'infection par le VIH :

- décès avant 15 mois dont la relation avec l'infection par le VIH est indéterminée (*encadré 2*)
- ou
- décès probablement sans rapport avec l'infection par le VIH alors que l'enfant présentait un Wb positif ou indéterminé avant 15 mois ou un Wb négatif avant 9 mois (lors de la dernière visite)
- ou
- enfant perdu de vue alors qu'il présentait un Wb positif ou indéterminé avant 15 mois ou un Wb négatif avant 9 mois (lors de la dernière visite)
- ou
- enfant vivant à 15 mois mais présentant un Wb indéterminé.

* Cette classification doit être utilisée dans l'estimation du taux de transmission mère-enfant du VIH et les comparaisons entre études, et non dans la prise en charge clinique d'enfants nés de mères séropositives. L'usage de cette classification doit être réservé aux cohortes d'enfants nés de mères séropositives, tous nés plus de 15 mois avant la date de point. La totalité des enfants de ces cohortes doit être prise en compte pour utiliser cette classification. Dans les études où d'autres méthodes de diagnostic sont utilisées, comme la culture virale, les résultats de ces méthodes devraient être décrits s'ils entraînent des modifications dans la classification. Pour les comparaisons entre études, les résultats de ces tests doivent être ignorés. Wb: test *Western blot* de dépistage des anticorps sériques anti-VIH.

Ghent classification (1992) of children born to HIV-seropositive mothers according to their probable status for HIV infection

$$TT = \frac{\text{nombre d'enfants infectés par le VIH}}{\text{nombre total d'enfants enrôlés}}$$

Se basant sur l'expérience des participants au premier séminaire, ces calculs doivent être faits en utilisant toutes les informations connues sur les 15 premiers mois du suivi. Dans les études qui ne comportent pas d'échantillons de sérum disponibles à l'âge de 15 mois, les données disponibles à l'âge de 12 mois doivent être utilisées. Des problèmes existent pour évaluer à la fois le numérateur (comment définir un enfant infecté par le VIH?) et le dénominateur de ce taux (comment considérer les décès avant l'âge de 15 mois et les enfants perdus de vue?).

Les définitions proposées dans le *tableau 1* et *l'encadré 2* ont été recommandées pour considérer un enfant comme étant infecté par le VIH ou pas. Une classification des enfants a ainsi été établie selon leur probable statut vis-à-vis de l'infection par le VIH: *l'encadré 3* et *la figure 2* constituent deux représentations différentes de cette classification. Elle devrait être utilisée pour comparer les études de cohorte et minimiser le nombre d'enfants dont le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH reste indéterminé. En effet, un risque d'erreur a été reconnu possible dans la classification des enfants infectés par le VIH. Dans certaines études, plusieurs enfants, ayant présenté une séroréversion, ont eu de nouveau des anticorps anti-VIH détectables au cours du suivi [16, 34]. Avant de tenir compte de ce fait dans la classification, un réel besoin a été ressenti d'une description détaillée de ces résultats séquentiels et aussi de l'utilisation de nouveaux outils diagnostiques plus élaborés dans les études rapportant fréquemment ce phénomène.

• Méthodes d'estimation du taux de transmission mère-enfant du VIH

Jusqu'à présent, plusieurs méthodes ont été utilisées pour estimer le taux de transmission mère-enfant du VIH. On peut citer :

- l'usage strict des résultats des tests de recherche des anticorps ;
- l'usage des résultats de tests de recherche des anticorps combiné à l'estimation de l'excédent de mortalité observé chez les enfants nés de mères séropositives ;

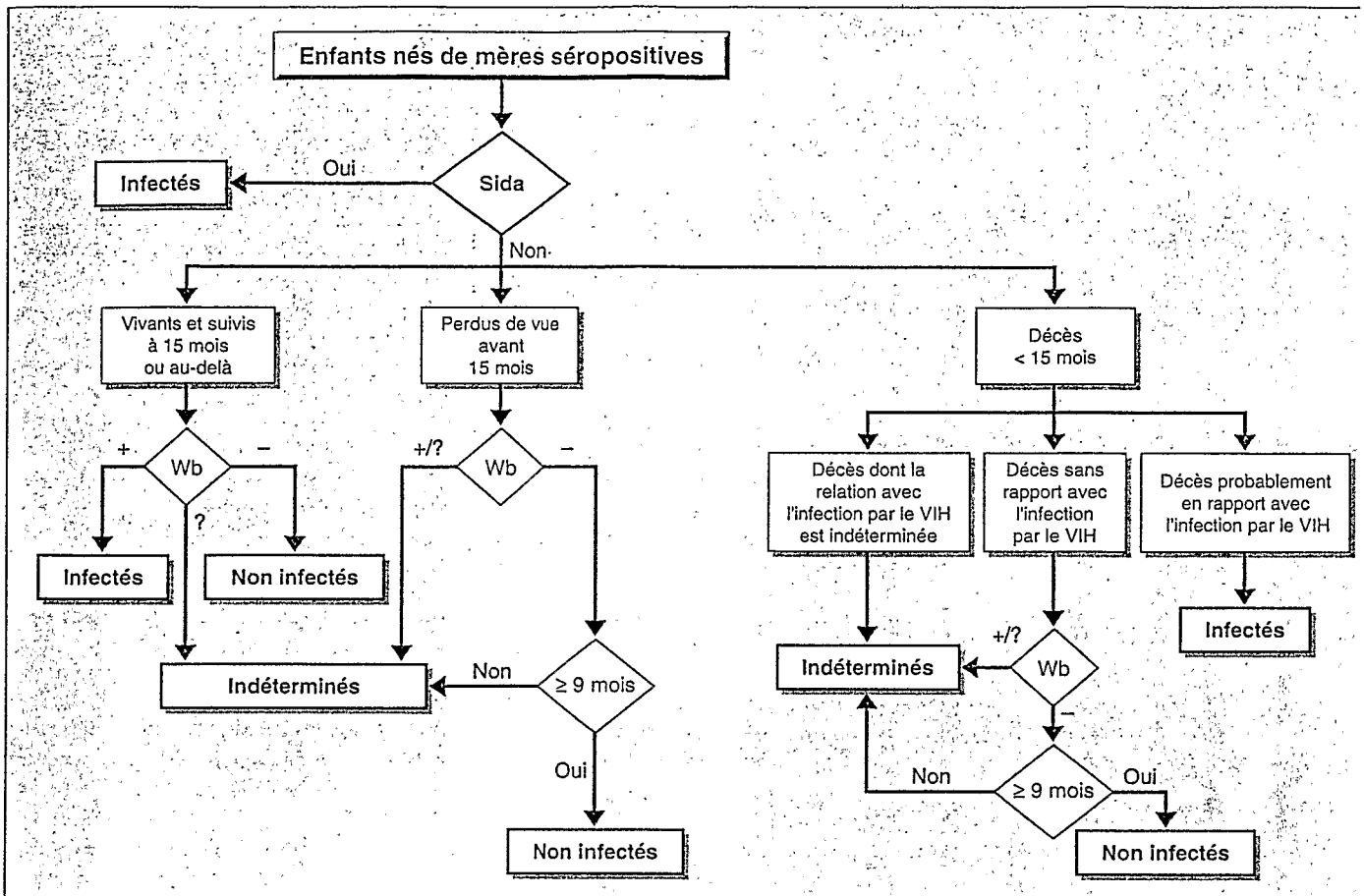


Figure 2. Algorithme utilisé pour classer les enfants nés de mères séropositives en fonction de leur probable statut vis-à-vis de l'infection par le VIH. Classification de Gand, 1992.

Figure 2. Algorithm used to classify children born to HIV-seropositive mothers according to their probable HIV status. Ghent classification, 1992.

— l'usage des résultats des tests de recherche des anticorps combiné à l'évaluation clinique du statut vis-à-vis de l'infection par le VIH chez des enfants sans résultat sérologique interprétable (soit parce qu'ils sont décédés soit parce qu'ils sont perdus de vue);

— l'usage d'autres méthodes virologiques et immunologiques. Cette dernière possibilité ne sera plus considérée afin de permettre la mise au point d'une méthodologie standardisée à appliquer à un grand nombre d'études effectuées dans les pays en développement sans accès aux tests virologiques sophistiqués. De même, les techniques de mesure quantitative des anticorps [19] ne doivent pas être prises en compte, mais tous les résultats de tests de recherche des anticorps doivent être interprétés comme négatifs, positifs ou indéterminés.

Dans la méthode 1, les données cliniques ne sont pas prises en compte.

Chaque enfant est défini comme étant infecté (positif en Wb après 15 mois), non infecté (négatif en Wb après 9 mois), ou indéterminé (dans tous les autres cas). Le nombre d'enfants dans ces trois catégories est respectivement dénoté de la manière suivante: n_+ , n_- et $n_?$ et le nombre total d'enfants de la cohorte nés de mères séropositives VIH est dénoté par N . Il y a trois possibilités pour estimer TT . L'estimation minimale suppose que tous les indéterminés ne sont pas infectés:

$$TT = n_+ / N$$

L'estimation maximum fait l'hypothèse que tous les indéterminés sont infectés:

$$TT = [(n_+) + (n_?)] / N$$

Pour l'estimation intermédiaire, on considère que les indéterminés ne fournissent aucune information sur le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH:

$$TT = (n_+) / [(n_+) + (n_-)]$$

Cette première méthode aboutira à une gamme de valeurs beaucoup trop large, entre les estimations minima et maxima, si une étude s'effectue dans un contexte où le taux de mortalité infantile de base et le taux de mortalité spécifique en rapport avec l'infection par le VIH sont très élevés. Dans ces circonstances, le nombre d'enfants indéterminés sera très important. De ce fait, l'utilisation de la méthode 1 n'est pas recommandée car la plupart des études se heurtent à un ou deux de ces problèmes.

La méthode 2 nécessite un groupe de comparaison d'enfants nés de mères séronégatives pour le VIH. On la con-

Summary

Estimated mother-to-child HIV transmission rate: methodological problems and current estimates

Report of workshops held in Ghent, Belgium; 17-20 February 1992 and 3-5 September 1993

The international working group on mother-to-child transmission of HIV

In the last eight years, numerous cohort studies have been conducted to estimate the rate of mother-to-child (MTC) transmission of HIV. Many of these have faced problems in data collection and analysis. This made it difficult to compare transmission rates (TRs) between studies. Two workshops on methodological aspects of the study of MTC transmission of HIV-1 were held in Ghent (Belgium) in February 1992 and September 1993.

Fourteen teams of investigators participated, representing studies from Central (5) and Eastern Africa (3), Europe (2), Haiti (1) and the USA (3). A critical evaluation of the projects was carried out, under four headings: 1) enrollment and follow-up procedures, 2) diagnostic criteria and case definitions, 3) measurement and comparison of MTC TRs and 4) determinants of transmission. Reported TRs ranged from 13 to 32% in industrialized countries and from 25 to 48% in developing countries. However, no direct comparisons could be made because methods of calculation differed from study to study. Based on this review, a common methodology was developed during the 1992 workshop. Agreement was reached on definitions of HIV-related signs/symptoms, paediatric Aids and HIV-related deaths. A classification system of children born to HIV-1 infected mothers according to their probable HIV infection status during the first 15 months of life allowed the elaboration of a direct method of computation of the TR and of an indirect method for studies with a comparison group of children born to HIV-seronegative mothers.

This standardized approach was subsequently applied to selected data sets to update previous estimates and provide a comparison of the MTC TRs of HIV-1 in 13 different settings. TRs were calculated during the 1993 workshop by the participating teams, using the direct and indirect methods. TRs based on the intermediate estimate obtained with the direct method ranged between 12.7 and 42.1%. Estimates of TRs obtained with the indirect method ranged from 20.7 to 42.8%. TRs observed in developed countries ranged from 14 to 25% with the direct method. In the developing world, these rates ranged from 13 to 42% with the direct method, from 21 to 43% with the indirect method and most of the studies reported a TR in the range of 25 to 30%. In general, both methods provide a reasonable estimate of the true TR. The risk of MTC transmission of HIV-1 tends to be higher in children born to HIV-seropositive mothers in Africa than in Europe. It is unlikely that there is a single explanation for this variation, and determinants of transmission are likely to differ between populations. This methodology can now be applied to all studies with sufficient follow-up. This is of importance for the design and implementation of trials evaluating interventions aimed to reduce or prevent mother-to-child transmission of HIV.

Cahiers Santé 1994; 4: 73-86.

sidérera comme la méthode indirecte. Avec cette approche, une évaluation clinique de l'infection par le VIH au cas par cas n'est pas nécessaire. Cette méthode essaie de corriger une faiblesse de la méthode 1, à savoir que les enfants nés de mères séropositives pour le VIH, le groupe exposé, sont plus vraisemblablement destinés à mourir avant d'avoir atteint l'âge de 15 mois que ceux qui, bien que nés également de mères séropositives, se révèlent eux-mêmes être non infectés. Pour éviter d'avoir à déterminer si le décès est dû au VIH, le groupe de comparaison — qui n'est pas exposé — est utilisé pour modéliser la mortalité des enfants non infectés nés de mères séropositives. La méthode indirecte est applicable aux études qui comportent un groupe de référence avec au moins le même nombre d'individus présentant des conditions socio-économiques similaires au groupe exposé. On notera par m_0 la probabilité de décès avant l'âge de 15 mois des enfants nés de mères séronégatives et par m_1 celle des enfants nés de mères séropositives; ces probabilités doivent être estimées en se servant de méthodes d'analyse de survie, considérant la perte de suivi comme un événement de censure [27]. Si on prend 12 mois plutôt que 15 pour définir avec certitude le résultat de la sérologie, on doit alors calculer les probabilités de décès avant 12 mois au lieu de 15. L'excès de morbidité se calcule comme: $m_1 - m_0$. On notera p la proportion d'enfants positifs en anticorps à 15 mois (ou 12 mois s'il y a lieu). La méthode standard d'estimation du TT a été [18]:

$$TT = (m_1 - m_0) + p$$

avec p estimant la proportion d'enfants positifs dans toute la cohorte, cette dernière incluant les enfants dont la mort est due à l'infection par le VIH. Cependant, ceci comptabilise effectivement deux fois les enfants dont la mort est due à l'infection par le VIH. Une amélioration possible de cette méthode est de rapporter la prévalence des anticorps au nombre total d'enfants dans la cohorte moins le nombre d'enfants dont la mort est liée au VIH. De ce fait, la précédente formule doit être modifiée comme suit:

$$TT = \frac{m_1 - m_0 + (p \times [1 - m_1])}{1 - m_0}$$

Cette méthode indirecte ne résout pas le problème des enfants pouvant être perdus de vue à cause de leur infection par le VIH, mais cela est pris en compte dans le calcul des probabilités de décès dans les deux groupes. L'intérêt de cette méthode est que les enfants non infectés nés de mères infectées présentent la même mortalité que ceux nés de mères non infectées. Il est très vraisemblable que l'infection maternelle en soi puisse avoir un effet contraire sur la mortalité d'un enfant. De ce fait, les décès excédentaires, et donc le taux de transmission mère-enfant du VIH, pourraient être surestimés avec la méthode indirecte, bien qu'il soit difficile d'évaluer l'étendue de ce biais. L'intervalle de confiance à 95 % (IC) du TT obtenu par la méthode indirecte peut être calculé ainsi :

$$IC \text{ à } 95\% (TT) = TT \pm 1,96 \times \sqrt{\text{Var}(TT)}$$

La variance du TT (Var TT) peut se calculer comme suit (les détails peuvent être fournis sur simple demande) :

$$\text{Var}(TT) = [(1-p) \times RS^2] \times \left[\frac{p}{n} + (1-p) \times \left(\frac{\text{var } S1}{S1^2} + \frac{\text{var } S0}{S0^2} \right) \right]$$

S0 et S1 sont les probabilités de survie dans les deux groupes estimées selon les techniques de survie, avec leur variance classiquement calculée par la formule de Rothman [38]. RS est le rapport des survies :

$$RS = \frac{S1}{S0} = \frac{1 - m1}{1 - m0}$$

Les autres informations requises sont : n, le dénominateur sur lequel est basé le calcul du taux de séropositivité (p), c'est-à-dire le nombre d'enfants nés de mères séropositives et non décédés à 15 mois.

La méthode 3 utilise la classification d'enfants nés de mères séropositives selon leur statut résumé vis-à-vis de l'infection par le VIH (*encadré 3* et

figure 2). La méthode 3 sera considérée comme la méthode directe. On peut appliquer les trois formules développées pour la méthode 1 avec n+ représentant les enfants infectés, n- les enfants non infectés et n? les enfants dont le statut n'est pas déterminé d'après la classification. Le succès de cette méthode dépend de la valeur de l'estimation clinique. Comme la plupart des morts et des perdus de vue précoces seront classés dans la catégorie « indéterminé », cette méthode dégagera des estimations disparates aux extrêmes s'il y a de tels enfants en grand nombre. L'IC à 95 % du TT obtenu par la méthode directe peut aisément se calculer avec des méthodes standard pour les proportions :

$$IC \text{ à } 95\% (TT) = TT \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{TT \times (1 - TT)}{D}}$$

TT est le taux de transmission allant de 0 à 1 ; D est le dénominateur utilisé pour ce calcul, N+ ou (n+) + (n-) selon la formule utilisée pour calculer le TT.

• Application des méthodes de calcul du TT

Les données collectées à Kigali (Ruanda) entre 1988 et 1990 au cours d'une étude de la transmission mère-enfant [12] ont été utilisées pour illustrer l'usage des trois méthodes citées. Dans cette cohorte, 218 (N) enfants nés de mères séropositives et 218 enfants nés de mères séronégatives ont été suivis depuis leur naissance. Dans le groupe d'enfants nés de mères séropositives, 27 (n+) vivaient toujours à 15 mois et étaient porteurs d'anticorps anti-VIH. À cet âge, 136 enfants (n-) étaient vivants et négatifs en anticorps VIH. Il y avait eu 7 perdus de vue entre 9 et 15 mois alors qu'ils avaient déjà une réaction négative en anticorps. Les 48 enfants restants n'ont pu être classés dans l'un ou l'autre groupe (infection ou absence d'infection) : 31 sont morts prématurément et 17 ont été perdus de vue. Avec la méthode 1, la valeur minimum était :

$$TT = 27/218 = 12,4\% (IC = 8,0 - 16,8\%)$$

La valeur maximum était :
 $TT = (27 + 48)/218 = 34,4\%$
 (IC = 28,1 - 40,7 %)

Tableau 2

Estimations du taux de transmission (%) du VIH-1 utilisant la méthode directe de calcul proposée par le groupe international de travail sur la transmission mère-enfant du VIH (Gand, septembre 1993)

Lieu de l'étude	Nombre d'enfants suivis	Nombre d'enfants avec un statut indéterminé	Estimation minimum (ET*)	Estimation intermédiaire (ET)**	Estimation maximum (ET)
Congo [10]	118	19	33,9 (4,4)	40,4 (4,9)	50,0 (4,6)
Côte-d'Ivoire [40]	101	12	21,8 (4,4)	24,7 (4,6)	33,7 (4,7)
Kenya [16]	365	125	27,7 (2,3)	42,1 (3,2)	61,9 (2,5)
Ouganda [14]	402	92	18,7 (1,9)	24,2 (2,4)	41,5 (2,5)
Ruanda (Butare) [13]	198	36	16,2 (2,6)	19,8 (3,1)	34,3 (3,4)
Ruanda (Kigali) [12]	218	32	21,1 (2,8)	24,7 (3,2)	35,8 (3,2)
Zaïre [9, 41]	323	58	22,9 (2,3)	27,9 (2,9)	40,9 (2,7)
Haiti [18]	480	267	10,0 (1,8)	12,7 (2,3)	28,2 (2,7)
New York [42]	245	64	18,4 (2,5)	24,9 (3,2)	44,5 (3,2)
Etude européenne collaborative multicentrique [24]	1 025	130	12,3 (1,0)	14,1 (1,2)	25,0 (1,3)
France [23]	946	101	18,2 (1,2)	20,4 (1,4)	28,9 (1,5)
Suisse [43]	300	60	14,7 (2,0)	18,3 (2,5)	34,7 (2,7)

*ET = écart-type.

**Meilleure estimation du taux de transmission avec la méthode directe selon les investigateurs. Pour Haïti, l'estimation obtenue avec la méthode indirecte (*tableau 3*) est considérée comme la plus appropriée.

Estimated HIV-1 transmission rates (%), using the direct calculation method proposed by the international working group on mother-to-child transmission of HIV (Ghent, September 1993)

et la valeur intermédiaire était :

$$TT = 27/(27 + 136) = 16,6 \% \\ (IC = 10,9 - 22,3 \%)$$

Cela démontre clairement que l'on ne peut pas recommander la méthode 1 dans un contexte où l'on trouve un nombre élevé d'enfants dont le statut reste indéterminé (48 enfants ou 22 % de la cohorte).

Pour utiliser la méthode indirecte (méthode 2), l'information suivante a été obtenue en utilisant la méthode de Kaplan-Meier: $m1 = 0,1462$, $m0 = 0,0416$, et l'excès de mortalité: $m1-m0 = 0,1046$. Le nombre d'enfants en vie à 15 mois était de 174 (n1) dans la cohorte d'enfants nés de mères séropositives et de 201 (n0) dans le groupe de référence. Une estimation du TT peut être obtenue avec la méthode indirecte en prenant comme prévalence d'anticorps à 15 mois (p), la valeur intermédiaire du TT obtenu avec la méthode 1 :

$$p = 27/(27 + 136) = 0,1656$$

L'estimation du TT est alors :

$$TT = 25,7 \% (IC = 18,8 - 32,5 \%)$$

L'IC à 95 % du TT est obtenu en calculant Var (TT) avec les chiffres suivants: $n = 163$, $S1 = 0,8539$, $Var S1 = 0,00059$, $S0 = 0,9584$ et $Var S0 = 0,00018$.

L'utilisation de la classification de Gand (méthode 3) pour les 218 enfants nés de mères séropositives à Kigali a donné les trois groupes suivants: 46 enfants infectés, 140 non infectés, et 32 avec un statut indéterminé. Pour la définition des enfants infectés, la révision de 1989 de la définition clinique de l'OMS du Sida pédiatrique a été utilisée plutôt que la définition de Bangui de 1986. Parmi les 46 enfants classés comme infectés, 16 étaient des cas de Sida sans tenir compte de leur statut sérologique (7 d'entre eux sont morts avant d'atteindre leur 15^e mois); 23 ont survécu jusqu'au 15^e mois de suivi où ils ont présentés un Wb positif; enfin, 8 sont morts de causes liées à l'infection par le VIH avant l'âge de 15 mois. Pour le groupe non infecté né de mères séropositives, 135 étaient séronégatifs à 15 mois et 5 avaient été perdus de vue avant, mais présentaient un Wb négatif à 9 mois ou après. Ainsi, l'usage de la méthode directe a donné les trois estimations suivantes du

TT: une estimation minimum de $46/218 = 21,1 \% (IC = 15,7-26,5 \%)$, une estimation maximum de $(46+32)/218 = 35,8 \% (IC = 29,4-42,1 \%)$ et une estimation intermédiaire de $46/(218-32) = 24,7 \% (IC = 18,5-30,9 \%)$. Il est bon de noter que l'estimation intermédiaire obtenue avec la méthode directe est la même que celle obtenue avec la méthode indirecte, avec des IC comparables. Cependant, l'échelle des valeurs possibles reste large avec les deux méthodes. Les chercheurs ont choisi de retenir la gamme suivante de valeurs autour de l'estimation ponctuelle de 25,7 % : 18,8-32,5 % étant les limites inférieure et supérieure de l'IC à 95 % [12].

La méthode directe a été également appliquée à l'ensemble des données de l'Étude européenne collaborative multicentrique (N=720 enfants nés de mères séropositives) en utilisant la définition de 1987 du sida pédiatrique des Centers for disease control (CDC) américains [39]. L'âge butoir de 18 mois a été choisi pour l'interprétation des résultats positifs en Wb. La méthode directe a dégagé une estimation intermédiaire du TT de 12,2 % (IC = 9,8 - 14,5 %). Cette gamme de valeurs inclut le TT de 14,4 % reporté par les chercheurs responsables de cette étude en utilisant des critères cliniques et biologiques plus sophistiqués [25]. La méthode indirecte ne pouvait pas être appliquée dans cette étude qui n'avait pas de groupe de comparaison.

Schéma proposé pour l'analyse des données

Afin de comparer les taux de transmission mère-enfant entre les études, on doit utiliser la méthode directe et présenter les résultats avec les trois estimations, chacune d'entre elles comportant son IC à 95 %. Pour la validation interne de la mesure du taux de transmission mère-enfant avec plusieurs méthodes dans le même ensemble de données, on doit se servir de la méthode indirecte si on suit un groupe de comparaison adéquat, et présenter les résultats avec un IC à 95 %. Les deux méthodes, directe et indirecte, doivent être appliquées à des groupes d'enfants nés au moins 15 mois avant la date de l'analyse. On peut également prendre ce schéma pour l'analyse des données pour la transmission mère-enfant du

VIH-2 qui a été beaucoup moins étudiée jusqu'alors [40].

• Estimations actuelles du taux de transmission mère-enfant du VIH-1

Un second atelier du Groupe de Gand s'est tenu dans cette ville du 3 au 5 septembre 1993, durant lequel les débats ont abordé l'analyse des TT reportés par les équipes participantes. Nous présentons ici les estimations actualisées du TT dans treize sites selon les deux méthodes mises au point l'année précédente et leur comparaison. La méthode directe a été appliquée sur douze jeux de données, sept provenant d'Afrique [10, 12-14, 16, 40, 41], un des Caraïbes [18], un des États-Unis [42] et trois d'Europe [23, 24, 43]. Sept équipes, six africaines [10, 12, 14, 16, 17, 41] et une d'Haïti [18] ont pu calculer un TT avec la méthode indirecte.

Les TT basés sur l'estimation intermédiaire obtenue avec la méthode directe allaient de 12,7 à 42,1 % (tableau 2). Trois études européennes étaient représentées dans l'atelier, réunissant des données concernant un total de 2 271 enfants nés de mères séropositives pour

Tableau 3

Estimations du taux de transmission (%) du VIH-1 utilisant la méthode indirecte de calcul proposée par le groupe international de travail sur la transmission mère-enfant du VIH (Gand, septembre 1993)

Lieu de l'étude	Estimation du taux de transmission
Congo [10]	42,0 (5,0)
Kenya [16]	42,8 (3,0)
Malawi [17]	35,7 (2,4)
Ouganda [14]	26,5 (2,5)
Ruanda (Kigali) [12]	25,7 (3,5)
Zaire [9, 41]	25,4 (3,2)
Haïti [18]	20,7 (2,6)

Estimated HIV-1 transmission rates (%), using the indirect calculation method proposed by the international working group on mother-to-child transmission of HIV (Ghent, September 1993)

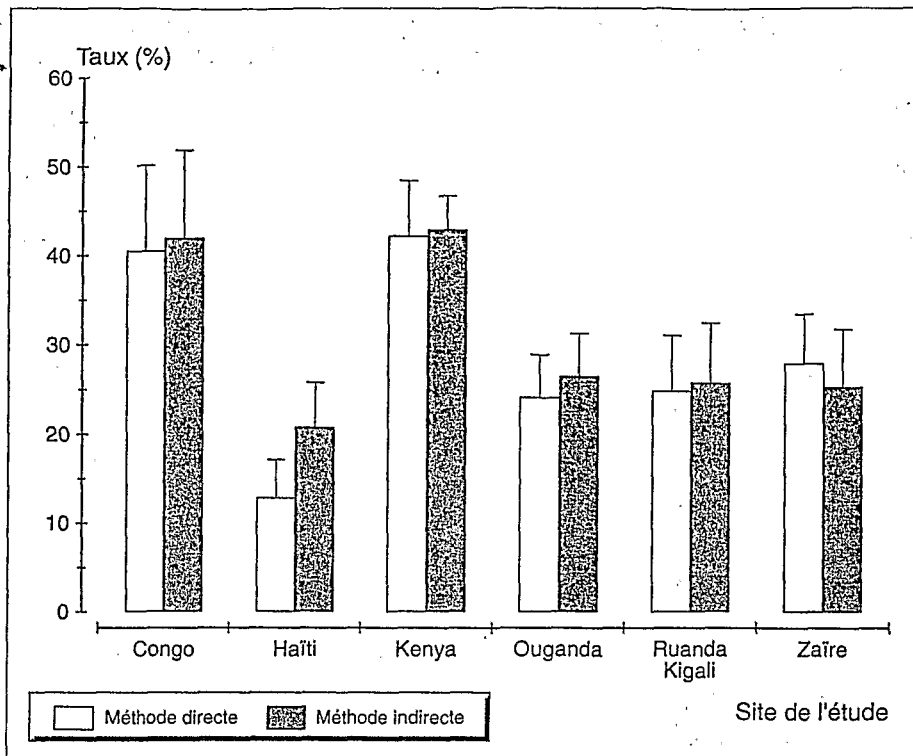


Figure 3. Estimations du taux de transmission mère-enfant du VIH-1 (intervalles de confiance à 95 %) dans six pays en développement [10, 12, 14, 16, 18, 40] utilisant la méthode directe de calcul (estimation intermédiaire) et la méthode indirecte proposées par le groupe international de travail sur la transmission mère-enfant du VIH (Gand, septembre 1993).

Figure 3. Estimated mother-to-child HIV-1 transmission rates (95% CI) in six developing countries using the direct calculation method (intermediate estimation) and the indirect method, both proposed by the international working group on mother-to-child transmission of HIV (Ghent, September 1993).

le VIH et suivis prospectivement depuis la naissance [23, 24, 43]. Parmi ces enfants, 342 ont été classés comme infectés par le VIH en suivant la méthode directe, 1638 étaient classés comme non-infectés et 291 (19,8 %) restaient indéterminés pour l'infection par le VIH au moment de leur décès ou de leur perte de vue. Les différences entre ces trois taux sont statistiquement significatives ($p=0,002$), excluant la possibilité de calculer un taux global de transmission pour les études européennes. Sept études africaines ont suivi un total de 1 725 enfants nés de mères séropositives [10, 12-14, 16, 40, 41]. Parmi ceux-ci, 390 ont été classés comme infectés, 961 comme non-infectés et 374 (21,7 %) comme indéterminés vis-à-vis de l'infection par le VIH. À nouveau, la différence entre ces sept taux est statistiquement significative ($p<10^{-6}$) et aucune estimation d'un taux global de transmission n'est possible pour l'ensemble des études africaines.

Les estimations du TT obtenues avec la méthode indirecte s'étendaient de 20,7 à 42,8 % (tableau 3). Cinq des six études menées dans des pays en développement qui ont pu utiliser les deux méthodes de calcul, directe et indirecte, pour calculer les TT [10, 12, 14, 16, 40] ont montré un bon niveau de cohérence interne entre les estimations intermédiaires des deux méthodes (figure 3).

L'interprétation des résultats obtenus avec la méthode directe de calcul du TT appelle plusieurs commentaires. Premièrement, l'estimation intermédiaire, qui est la plus fréquemment utilisée, considère que les enfants classés comme indéterminés sont infectés dans la même proportion que les enfants dont le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH est connu. Deuxièmement, l'estimation intermédiaire a une précision réduite dans la mesure où les enfants classés comme indéterminés sont exclus du calcul. Troisièmement, des définitions légèrement différentes ont été utilisées par

les différentes équipes pour les décès liés au VIH et pour les signes et symptômes liés au VIH en dépit des efforts de standardisation. Aussi, les taux calculés avec la méthode directe doivent être interprétés avec précaution car ils représentent parfois des valeurs extrêmes peu réalistes. Par exemple, dans l'étude européenne collaborative multicentrique, la limite supérieure du TT obtenue avec l'estimation maximum est le résultat d'un nombre relativement élevé de perdus de vue dans les premiers mois de vie [24], ce qui était souvent un critère d'exclusion pour les autres études. Il est vraiment très peu vraisemblable que, tous ces enfants soient infectés, ce qui rend l'estimation maximale du TT très élevée, ceci de façon peu réaliste. De la même façon, les estimations maximales pour toutes les études semblent trop élevées. Il est peu vraisemblable que, sur un site quelconque, tous les enfants dont le statut est indéterminé, parce que perdus de vue ou décédés, soient tous infectés. Dans l'étude haïtienne, les prélèvements pour la recherche des anticorps anti-VIH n'ont été faits que chez la moitié des enfants nés de mères séropositives pour le VIH durant la première année de suivi [18]. Un très grand nombre de décès de nourrissons n'a pas pu être classé par les investigateurs de cette cohorte. Il est très peu vraisemblable que tous ces enfants soient, en fait, non infectés, ce qui rend les estimations minima et maxima *a priori* peu appropriées. D'autres exemples de TT potentiellement biaisés sont les estimations intermédiaires et maxima de l'étude kenyane : de nombreux enfants de cette cohorte ont été identifiés comme des séroconvertisseurs tardifs (ou des séroconvertisseurs tardifs) durant le suivi et ont été classés comme infectés [16]. Ces enfants nés de mères séropositives pour le VIH sont devenus séronégatifs puis à nouveau séropositifs à l'âge de 15 mois ou au-delà. Ce phénomène, décrit uniquement dans cette cohorte, pourrait aider à expliquer les TT inhabituellement élevés rapportés dans ce cas. La méthode indirecte est moins sujette à des biais de survie et de classification que la méthode directe. En effet, la perte de vue est déjà prise en compte avec les méthodes de calcul de la probabilité de décès à un âge donné, telles que la méthode de Kaplan-Meier. Une partie de la différence de morta-

lité entre les deux groupes d'enfants peut être en fait due aux effets indirects de la maladie maternelle et au décès possible d'enfants non infectés vivant dans des conditions difficiles, par exemple des orphelins ou des enfants recevant des apports nutritionnels faibles de la part d'une mère malade. Les TT calculés avec la méthode indirecte étaient similaires aux estimations intermédiaires obtenues par la méthode directe pour toutes les études, sauf celle de Haïti qui a choisi de déclarer le TT obtenu avec la méthode indirecte pour les raisons présentées plus haut. Ces résultats suggèrent qu'en général, les deux méthodes fournissent une estimation plausible du TT réel.

Les déterminants de la transmission mère-enfant du VIH-1

Avant d'évaluer les facteurs de risque maternels de la transmission mère-enfant du VIH, il est nécessaire de s'assurer que l'estimation globale de son taux est fiable pour une cohorte donnée, de même que la classification cas par cas d'enfants nés de mères séropositives selon leur statut probable vis-à-vis de l'infection par le VIH. Par exemple, une trop grande fréquence de perdus de vue pourrait invalider ces résultats. Quelques études dans les pays en développement ont inclus la détermination des facteurs de risque de la transmission mère-enfant comme un objectif spécifique [44]. Des études spécifiquement établies avec un vaste ensemble de données collectées de façon systématique pendant la grossesse, avant et après l'accouchement, sont de ce fait une priorité, avec des critères stricts d'enrôlement et de suivi pour minimiser le problème des perdus de vue. Enfin, les participants au premier atelier de Gand ont reconnu la difficulté de déterminer le rôle exact de chaque facteur possible au moment de l'analyse des données : facteur de confusion, facteur modificateur de l'effet, marqueur ou facteur de risque réel. En outre, le moment de la transmission, les modalités de transmission et les mécanismes cellulaires par lesquels s'opère la trans-

mission restent des questions fondamentales encore en suspens [45, 46].

Les facteurs qui ont été identifiés comme pouvant présenter un risque pour la transmission mère-enfant incluent la détérioration du statut immunologique et clinique maternel [9, 12, 25], la séroconversion pendant la grossesse [26], la prématurité [9, 18, 47], la choriamnionite [9], l'accouchement par voie basse [21], le travail prolongé et/ou avec complications et enfin l'allaitement maternel [48]. L'âge de la mère et sa parité ne semblent pas être associés à la transmission mère-enfant du VIH dans la plupart des études. Au Ruanda [12], au Kenya [16] et au Malawi [17], les maladies sexuellement transmissibles n'ont pas été associées à un risque accru. Le rôle d'autres facteurs comme les caractéristiques virales, les anticorps protecteurs de la mère et les facteurs génétiques n'est pas encore éclairci.

À l'avenir, on doit accorder une considération spéciale à l'importance relative de chaque mécanisme de transmission et à l'étude de la transmission mère-enfant post-natale par le lait maternel en particulier [49, 50]. Quatre études seulement ont inclus des nouveau-nés nourris au sein et au biberon [9, 21, 23, 25]. Trois études ont démontré un TT accru chez les nouveau-nés nourris au sein [9, 23, 25]. Néanmoins, l'ampleur du risque en rapport avec l'allaitement maternel n'a pas été décrite avec précision et les études doivent continuer [49-51]. Leur protocole doit considérer les bénéfices nutritionnels et immunologiques du lait maternel. La transmission post-natale du VIH par le lait maternel chez des femmes qui ont séroconverti après leur accouchement a été clairement démontrée [26] et met en lumière l'importance du suivi des mères séronégatives pour observer la séroconversion maternelle et la possible transmission post-natale du VIH.

Conclusion

Les taux de transmission de la mère à l'enfant du VIH-1 observés dans les pays industrialisés s'étendent de 14 à 25 % (tableau 2). Dans les pays en développement, ces taux vont de 13 à 42 % avec l'estimation intermédiaire de la méthode directe (tableau 2), et de

21 à 43 % avec la méthode indirecte (tableau 3). Et la plupart des études ont montré un taux de transmission variant entre 25 et 30 %. Ainsi, le risque de transmission de la mère à l'enfant tend à être plus élevé en Afrique qu'en Europe chez les enfants nés de mères séropositives pour le VIH. Il est vraisemblable qu'il n'y a pas une explication unique de cette différence et les déterminants de la transmission sont probablement différents entre les populations. Bien que les études aient recherché individuellement les déterminants de la transmission mère-enfant du VIH-1, il pourrait être intéressant de comparer la distribution des facteurs de risque au sein des différentes populations. Ceci est essentiel pour l'élaboration et la mise en place d'essais d'intervention visant à réduire ou interrompre la transmission mère-enfant du VIH-1 ■

Remerciements

Ces ateliers n'auraient pu être organisés sans les encouragements et le soutien de M. L. Guerato et de Mme D. Dellicour (Commission des Communautés européennes, Bruxelles), du Dr David Heymann (Programme global de lutte contre le Sida, OMS, Genève) et du Dr James Sherry (Unicef, New York).

Les auteurs souhaitent remercier les personnes suivantes pour leur aide de secrétariat : Mmes Marijke Bontinck (*Task Force Sida* de la CEE, Bruxelles), Marie-Pierre Martin (Unité 330 de l'Inserm, Bordeaux), Dominique Nicolini et Valérie Bottero (Institut du cerveau — Association pour la recherche médicale en Aquitaine, ARMA, Bordeaux). Sont particulièrement remerciées Mmes Evelyne Bloch, Nicole Guillaud, Fara Rafidimanana et Dominique Touchard pour leur aide dans la préparation des documents issus des deux ateliers de Gand et de ce manuscrit.

Résumé

Durant les huit dernières années, de nombreuses études de cohorte ont été réalisées pour estimer le taux de transmission mère-enfant du VIH. Nombre d'entre elles ont rencontré des problèmes de collecte et d'analyse des données rendant difficile la comparaison des taux de transmission. Deux séminaires sur les aspects méthodologiques de l'étude de la transmission mère-enfant du VIH et l'estimation de son taux se sont tenus à Gand, en Belgique, en février 1992 et septembre 1993.

Quatorze équipes de chercheurs y ont participé, et ont présenté le résultat des études menées en Afrique Centrale (5), en Afrique de l'Est (3), en Europe (2), à Haïti (1) et aux États-Unis (3). Une évaluation critique de ces études a été effectuée dans quatre grands domaines : procédures d'enrôlement et de suivi, critères diagnostiques et définitions de cas, mesure et comparaison des taux de transmission mère-enfant et, enfin, déterminants de la transmission.

Les taux de transmission rapportés variaient de 13 à 32 % dans les pays industrialisés et de 25 à 48 % dans les pays en développement. Néanmoins, aucune comparaison directe ne pouvait être faite en raison des différences de méthode de calcul entre les études. Après une synthèse des informations disponibles, une méthodologie commune a été élaborée au cours du premier atelier en 1992. Un consensus a été obtenu sur les définitions des signes/symptômes liés au VIH et du Sida pédiatrique et sur les décès causés par le VIH. La classification des enfants nés de mères infectées par le VIH-1, selon leur statut présumé d'infection par le VIH pendant les 15 premiers mois de leur vie, a permis l'élaboration d'une méthode directe de calcul du taux de transmission. Une méthode indirecte a été également mise au point pour les études comprenant un groupe de référence d'enfants nés de mères séronégatives pour le VIH.

Cette approche standardisée a été ensuite appliquée aux données disponibles afin d'actualiser les estimations précédentes et de permettre une comparaison des taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant dans treize études. Ces taux de transmission ont été calculés avec les méthodes directe et indirecte, présentés et analysés lors du second atelier en 1993. Les taux de transmission calculés avec l'estimation intermédiaire de la méthode directe s'échelonnaient de 12,7 à 42,1 %. Les estimations du taux de transmission obtenues avec la méthode indirecte variaient de 20,7 à 42,1 %. Les taux de transmission calculés à l'aide de la méthode directe dans les pays industrialisés s'étendaient de 14 à 25 %. Dans les pays en développement, ces taux allaient de 13 à 42 % avec la méthode directe et de 21 à 43 % avec la méthode indirecte. La plupart des études donnaient des taux de transmission entre 25 et 30 %.

D'une manière générale, les deux méthodes donnent une estimation raisonnable du taux de transmission. Le risque de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant tend à être plus élevé chez les enfants nés de mères séropositives pour le VIH en Afrique qu'en Europe. Il est vraisemblable qu'il n'y a pas une explication unique de cette différence et les déterminants de la transmission sont probablement différents entre les populations. Cette méthodologie peut s'appliquer maintenant à toutes les études ayant un suivi suffisant. Cette étape est essentielle pour identifier les déterminants de la transmission et pour le développement d'essais d'intervention visant à réduire ou interrompre la transmission mère-enfant du VIH-1.

Références

1. Chin J. Current and future dimensions of the HIV epidemic. *Lancet* 1990; 336: 221-4.

2. World health organization Global programme on Aids. Current and future dimensions of the HIV-1 Aids pandemic: a capsule summary. Genève: WHO, 1992; WHO/GPA/RES/SFI/92.1.

3. Quinn TC, Ruff A, Halsey N. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome: special considerations for developing nations. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 558-68.

4. Mok JQ, Giaquinto C, De Rossi A, Grosch-Wörner I, Ades AE, Peckham CS. Infants born to HIV seropositive mothers. Preliminary findings from a multi-centre European study. *Lancet* 1987; i: 1164-8.

5. Pizzo PA. Pediatric Aids: problems within problems. *J Infect Dis* 1990; 161: 316-25.

6. Oxtoby MJ. Perinatally acquired HIV infection. In: Pizzo PA, Wilfert CM, eds. *Pediatric Aids. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991: 3-21.

7. Boylan L, Stein ZA. The epidemiology of HIV infection in children and their mothers-vertical transmission. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 143-77.

8. World health organization Global programme on Aids. Report on the meeting of the technical working group on HIV/Aids in childhood. Genève, 27 février-1 mars, 1989. Genève: WHO, 1989; WHO/GPA/89.2AF.

9. Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, et al. Perinatal transmission of the HIV-1 to infants of seropositive women in Zaire. *N Engl J Med* 1989; 320: 1637-42.

10. Lallemand M, Lallemand-Le-Cœur S, Cheynier D, et al. Mother-child transmission of HIV-1 and Infant survival in Brazzaville, Congo. *Aids* 1989; 3: 643-6.

11. Lepage P, Dabis F, Hitimana DG, et al. Perinatal transmission of HIV-1: lack of impact of maternal HIV infection on characteristics of live-births and on neonatal mortality in Kigali, Rwanda. *Aids* 1991; 5: 295-300.

12. Lepage P, Van de Perre P, Msellati P, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 and its determinants: a cohort study in Kigali, Rwanda. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 589-99.

13. Bulterys M, Chao A, Dushimimana A, et al. Multiple sexual partners and mother-to-child transmission of HIV-1. *Aids* 1993; 7: 1639-45.

14. Hom D, Guay L, Kenya-Mugisha N, et al. Natural history of HIV infection in Ugandan infants. In: *VIIIth International Conference on Aids/IIIrd STD World Congress. Amsterdam, Pays-Bas, 19-24 juillet 1992*. [WeC 1058].

15. Hira SK, Kamanga J, Bhat GJ, et al. Perinatal transmission of HIV-1 in Zambia. *Br Med J* 1989; 299: 1250-2.

16. Datta P, Embree J, Ndinya-Achola JO, Kreiss J, Plummer FA. Perinatal transmission in Nairobi, Kenya: 5 year follow-up. In: *VIIth International Conference on Aids. Florence, Italie, 16-21 juin 1991*. [M.C.3].

17. Liomba G, Miotti P, Canner J, et al. Mortality experience in children of HIV-1 infected mothers in Malawi. In: *VIIIth International Conference on Aids/IIIrd STD World Congress. Amsterdam, Pays-Bas, 19-24 juillet 1992*. [PoC 4238].

18. Halsey NA, Boulos R, Holt E, et al. Transmission of HIV-1 infections from mothers to infants in Haiti. Impact on childhood mortality and malnutrition. *JAMA* 1990; 264: 2088-92.

19. Andiman WA, Simpson J, Olson B, Dember L, Silva TJ, Miller G. Rate of transmission of HIV-1 infection from mother to child and short-term outcome of neonatal infection. Results of a prospective cohort study. *Am J Dis Child* 1990; 144: 758-66.

20. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al. Survival in children with perinatally acquired immunodeficiency virus type-1 infection. *New Engl J Med* 1989; 321: 1791-6.

21. Hutto C, Parks WP, Lai S, et al. A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type-1. *J Pediatr* 1991; 118: 347-53.

22. Parekh BS, Shaffer N, Chou-Pong P, et al. Lack of correlation between maternal antibodies to V3 loop peptides of gp120 and perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 5: 1179-84.
23. Blanche S, Rouzioux C, Guihard Moscato ML, et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1989; 320: 1643-8.
24. European collaborative study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337: 253-60.
25. European collaborative study. Risk factors for the mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339: 1007-12.
26. Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, et al. Postnatal transmission of HIV-1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 1991; 325: 593-8.
27. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete samples. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
28. Snow RW, Armstrong JRM, Forster D, et al. Childhood deaths in Africa: uses and limitations of verbal autopsies. *Lancet* 1992; 340: 351-5.
29. World health organization. Acquired immunodeficiency syndrome (Aids): WHO/CDC case definition for Aids. *Wkly Epidemiol Rec* 1986; 61: 69-73.
30. Colebunders RI, Greenberg A, Nguyen-Dinh P, et al. Evaluation of a clinical case definition of aids in African children. *Aids* 1987; 1: 151-3.
31. Lepage P, Van de Perre P, Dabis F, et al. Evaluation and simplification of the WHO clinical case definition for paediatric Aids. *Aids* 1989; 3: 221-5.
32. Tindvebwa D, Friesen H, Naamara W, George R, Downing R, Tembo G. Development of a clinical case definition for paediatric Aids in Uganda. In: *VIIth International Conference on Aids. Florence, Italie, 16-21 juin 1991.* [WC.3231].
33. European collaborative study. How necessary is Western blot in the follow-up of children of HIV-infected mothers? *Aids* 1992; 6: 1544-5.
34. 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.
35. Husson RN, Comeau AM, Hoff R. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants and children. *Pediatrics* 1990; 86: 1-10.
36. Report of a consensus workshop-Siena (Italy)-January 17-18 1992. Early diagnosis of HIV infection in infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 1169-78.
37. Quinn TC, Kline RL, Halsey N, et al. Early diagnosis of perinatal HIV infection by detection of viral-specific IgA antibodies. *JAMA* 1991; 266: 3439-42.
38. Rothman KJ. Estimation of confidence limits for the cumulative probability of survival in life table analysis. *J Chron Dis* 1978; 31: 557-60.
39. Centers for disease control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36: 3S-15S.
40. Sibailly TS, Adjorlolo G, Gayle HD, et al. Prospective study to compare HIV-1 and HIV-2 perinatal transmission in Abidjan, Côte-d'Ivoire. In: *VIIIth International Conference on Aids/ IIIrd SDT World Congress. Amsterdam, Pays-Bas, 19-24 juillet 1992.* [WeC 1065].
41. Saint-Louis M, Kamenga M, Brown C, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *JAMA* 1993; 269: 2853-9.
42. Matheson PB, Weedon J, Cappelli M, et al. Comparative methods of estimating mother-to-child HIV-1 transmission rate. In: *IXth International Conference on Aids/IVth STD World Congress. Berlin, Allemagne, 6-11 juin 1993.* [Abstract PO-C16-2984].
43. Kind C, Brändle B, Wyler C, et al. Epidemiology of vertically transmitted HIV-1 infection in Switzerland: results of a nationwide prospective study. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 442-8.
44. Report of a consensus workshop-Siena (Italy)-January 17-18 1992. Maternal factors involved in mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 1019-29.
45. Douglas GC, King BF. Maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 678-91.
46. Borkowsky W, Krasinski K. Perinatal human immunodeficiency virus infection: ruminations on mechanisms of transmission and methods of intervention. *Pediatrics* 1992; 90: 133-6.
47. Temmerman M, Plummer FA, Mirza NB, et al. Infection with HIV as a risk factor for adverse obstetrical outcome. *Aids* 1990; 4: 1087-93.
48. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340: 585-8.
49. Van de Perre P, Lepage P, Homsy J, Dabis F. Rôle de l'allaitement maternel dans la transmission du VIH: innocent ou coupable? *Cahiers Santé* 1991; 1: 400-5.
50. Van de Perre P, Simonon A, Hitimana DG, et al. Infective and anti-infective properties of breastmilk from HIV-1 infected women. *Lancet* 1993; 341: 914-8.
51. World health organization Global programme on Aids. *Consensus statement from the WHO/Unicef consultation on HIV transmission and breast-feeding. WHO-GPA, 30 April-1 May 1992. Genève: WHO, 1992; WHO/GPA/INF/92.1.*

