

Introduction

En Thaïlande, chaque année environ 15 000 enfants naissent de mères infectées par le VIH [1], et on estimait, fin 2003, à environ 12 000, le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH [2]. Grâce au développement de thérapies préventives et avec l'allaitement artificiel, le taux de transmission mère-enfant du VIH a été considérablement diminué pouvant passer d'environ 35% à moins de 2% [3,4].

La survie des enfants nés de mères séropositives a été étudiée en Afrique avec des taux de mortalité à 2 ans allant de 30 à 54% chez les enfants infectés [5,6,7,8]. Deux études effectuées en Thaïlande [9,10], révèlent des taux de mortalité plus faibles chez les enfants infectés que ceux retrouvés en Afrique, avec respectivement un taux à 46% à 5 ans et 18% à 18 mois. De plus, s'il est clair que l'infection à VIH a un impact direct sur la survie des enfants infectés, il est possible que l'infection maternelle affecte indirectement les enfants non infectés (orphelinat, mauvais état général maternel, précarité) [11].

Pour étudier la survie des enfants nés de mères infectées par le VIH en Thaïlande selon leur statut VIH, nous avons utilisé la base de données d'un important essai clinique de prévention de la transmission mère-enfant du VIH mené en Thaïlande entre 1997 et 2000 [12].

Méthodes

La population d'étude était composée des enfants suivis dans l'essai clinique Perinatal HIV Prevention Trial, PHPT-1 [12]. Dans cet essai, 1437 femmes infectées par le VIH, et leurs 1409 enfants ont été suivis pendant 30 mois dans 37 hôpitaux de toute la Thaïlande. Pour prévenir la transmission du VIH par l'allaitement, tous les enfants étaient allaités artificiellement. De plus, pour prévenir la survenue de pneumonies à *Pneumocystis carinii* (PCP), cause de mortalité la plus fréquente chez les enfants infectés au cours de la première année de vie, les enfants ont reçu systématiquement un traitement prophylactique [13]. Enfin, des traitements antirétroviraux (AZT et ddI) étaient disponibles pour les enfants qui développaient un Sida.

Le diagnostic d'infection était effectué par DNA-PCR (Amplicor HIV-1 DNA, version 1.5, Roche Molecular Systems, Alameda, Calif.), confirmé sur un échantillon de sang prélevé ultérieurement. Les enfants n'ayant qu'un seul résultat de PCR négatif ont été considérés comme indéterminés. Les enfants indéterminés ont été exclus de l'analyse car la survie de l'enfant était la condition nécessaire à l'obtention d'un second échantillon de sang.

La survie des enfants sortis d'études prématurément (retrait de consentement et perdus de vue) a été censurée à droite. Les variables explicatives utilisées étaient tout d'abord le statut infectieux VIH, des variables socio-démographiques telles que l'âge, la durée de la relation avec le père de l'enfant, la primiparité, la pénibilité physique du travail, la consommation de tabac et le niveau d'éducation. Un certain nombre de variables traduisant l'état d'avancement de la maladie de la mère ont également été prises en compte : charge virale VIH, taux de CD4, stade clinique de progression de l'infection à VIH, état nutritionnel évalué par l'indice de Quetelet (poids/taille²), évènements indésirables survenus au cours de la grossesse et complications lors de la grossesse. Enfin, nous avons testé des variables liées au nouveau-né : sexe, anthropométrie à la naissance, âge gestationnel. L'association entre ces variables explicatives et la survie a été testée en univariée avec la méthode de Kaplan-Meier, en utilisant un seuil de p-value égal à 0.20. Pour ajuster la survie des enfants sur les variables explicatives significatives, nous avons utilisé un modèle de Cox. L'adéquation du modèle a été testée en vérifiant la proportionnalité des risques au cours du temps. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS (version 8.0, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Résultats

Parmi les 1409 enfants nés vivants, 1401 ont été suivis : 1285 enfants étaient non infectés par le VIH, 97 étaient infectés et 19 avaient un statut indéterminé (6 avec une PCR négative à la naissance puis perdus de vue et 13 avec une PCR négative à 6 semaines sans autre confirmation). Le taux de mortalité infantile global était de 12,8‰ (18 décès), et le taux de mortalité à 30 mois de 17,9‰ (25 décès). Les causes de décès étaient les suivantes :

Causes de décès	Effectif
Infections à répétition	13
Sida	3
Accidents	2
Prématurité sévère	2
Tuberculose	1
Malformation congénitale sévère	1
Lymphome	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Asphyxie néonatale	1

Chez les enfants infectés par le VIH, le taux de mortalité à 12 mois était de 113,4‰ (11 décès) et de 164,9‰ (16 décès) à 30 mois. Chez les enfants non infectés, il était de 1,6‰ (2/1285) à 12 mois et de 3,1‰ (4/1285) à 30 mois. Chez les enfants indéterminés, le taux de mortalité infantile était de 263,2‰ (5/19). Ces 19 enfants ont été exclus pour la suite de l'analyse.

L'analyse de Kaplan-Meier a montré que l'infection à VIH était le premier facteur de risque de décès (risque relatif : 57,70, $p < 0,001$). Les autres facteurs de risque de décès en univarié étaient un faible poids de naissance (< 2500 g), la prématurité, un indice de Quetelet faible et la survenue d'au moins un événement indésirable au cours du dernier trimestre de la grossesse. Après ajustement sur l'âge de la mère, le taux de CD4 maternel et la charge virale, le niveau d'éducation, le poids et la taille de naissance de l'enfant et la prématurité avec le modèle de Cox, les facteurs qui restent significativement associés avec la survie sont le statut VIH de l'enfant (risque relatif : 58,99, $p < 0,001$) et le sexe masculin (risque relatif : 3,22, $p = 0,044$).

Discussion

Notre étude montre que les enfants infectés par le VIH sont 59 fois plus à risque de décéder que les enfants non infectés, nés de mères séropositives, après ajustement sur les facteurs socio-démographiques (niveau d'étude et âge) et cliniques de la mère (taux de CD4 et charge virale), ainsi que sur les caractéristiques de naissance de l'enfant (poids, taille, âge gestationnel et sexe).

Il faut noter que le taux de mortalité infantile, 12,8‰ dans cette population où pourtant 6,9% des enfants étaient infectés par le VIH, est plus faible que celui observé en population générale en Thaïlande, 20‰ [14]. Ce taux s'explique probablement par l'excellent suivi des enfants ainsi que la prise en charge rapide et efficace des épisodes morbides, dans le cadre de cette cohorte (taux de suivi à 12 mois : 97,6%). En effet, les femmes avaient des visites tous les mois à partir du dernier trimestre de la grossesse (début de l'inclusion), et les enfants étaient suivis depuis la naissance, à 2, 4, 6 semaines, puis 4, 6 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 18 mois, et enfin tous les 6 mois jusqu'à 30 mois. De plus, les mères étaient informées qu'en cas de maladie, elles pouvaient se présenter à l'hôpital et le personnel soignant était particulièrement attentif à leur état de santé général.

Chez les enfants non-infectés, le taux de mortalité infantile étaient remarquablement faible, 1,6‰, ce qui semblerait indiquer que l'infection VIH maternelle n'a pas d'impact négatif sur la survie des enfants non-

infectés. Cependant, en l'absence d'enfants témoins nés de mères séronégatives, il est impossible de savoir si des enfants nés de mères séronégatives ayant eu le même suivi n'auraient pas eu une mortalité encore plus faible. Le taux de mortalité à 30 mois chez les enfants non infectés par le VIH (3,1‰), observé dans notre étude est très inférieur à ceux observés dans les études effectuées en Afrique sub-saharienne [5-8]. Ceci s'explique d'abord par le fait que la Thaïlande, plus avancée dans sa transition épidémiologique, a un taux de mortalité infantile plus faible [14]. De plus, il faut noter que, contrairement à la majorité des études faites en Afrique, dans notre étude, les enfants recevaient systématiquement un traitement antibiotique (Bactrim®) pour prévenir les PCP. Bien que le bénéfice de ce traitement chez des enfants non infectés n'ait pas encore été démontré, il est possible que ce traitement ait eu un impact positif sur leur survie. Les taux observés dans notre étude sont du même ordre de grandeur que ceux observés dans deux études faites à Bangkok, 2/330 à 18 mois [9] et 0/213 à 18 mois [10].

Le taux de mortalité à 30 mois chez les enfants infectés (164,9‰) est également très inférieur à ceux observés dans les études effectuées en Afrique sub-saharienne qui vont de 300 à 540‰ à 2 ans et jusqu'à 890‰ à 3 ans au Malawi [5-8]. Outre le différentiel de mortalité infantile de base, cette différence peut s'expliquer par le fait que dans notre étude, 40% des enfants infectés ont reçu des thérapies antirétrovirales avant 30 mois (médiane : 10 mois). Enfin, l'efficacité de la prophylaxie systématique des PCP, au moment où le risque de mortalité par la PCP est maximal (entre 6 semaines et 6 mois) sur la survie a été démontrée [13]. Le taux de mortalité chez les enfants infectés que nous avons observé est du même ordre de grandeur que dans les deux études effectuées à Bangkok, 182‰ à 18 mois et 460‰ à 5 ans.

L'infection à VIH et le sexe masculin sont les seuls facteurs de risque de décès de l'enfant identifiés après ajustement sur les variables socio-démographiques, cliniques et néonatales. Contrairement à la majorité des études sur les déterminants de la mortalité infantile, dans notre étude, les caractéristiques socio-démographiques et cliniques n'étaient pas associées à la mortalité des enfants. Le suivi étroit effectué au sein de la cohorte a pu estomper les inégalités d'accès aux soins et homogénéiser la population en apportant les mêmes conseils de prévention à toutes les femmes.

Grâce à un suivi régulier des enfants nés de mères séropositives, une prise en charge rapide et efficace des épisodes morbides, une prophylaxie de la PCP systématique et un traitement antirétroviral pour les enfants infectés, il est possible de réduire considérablement la mortalité des enfants nés mères infectées par le VIH, qu'ils soient eux-mêmes infectés ou non. Néanmoins, même dans ces conditions de suivi, les enfants infectés par le VIH ont un risque de décès bien supérieur aux non-infectés.

1. WHO. Prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Thaïlande, 1998-2000. Wkly Epidemiol Rec. 2001;33:253-5.
2. 2004 Report on the global AIDS epidemic 4th global report, June 2004. UNAIDS/04.16E. Accessible à partir de URL: < <http://unaids.org> >.
3. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary J-Y, Ngo-Giang Huong N, Koetsawang S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med. 2004;351:217-28.
4. WHO 2004. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings
5. Spira R, Lepage P, Msellati P, Van de Perre P, Leroy V, Simonon A, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children :a five-year prospective study in Rwanda. Pediatrics. 1999;104:e56.
6. Berhane R, Bagenda D, Marum L, Aceng E, Ndugwa C, Bosch R, et al. Growth failure as a prognostic indicator of mortality in pediatric HIV infection. Pediatrics. 1997;100:e7.
7. Obimbo EM, Mbori-Ngacha DA, Ochieng JO, Richardson BA, Otieno PA, Bosire R, et al. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected African children. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:536-43.
8. Taha TE, Graham SM, Kumwenda NI, Broadhead RL, Hoover DR, Markasis D, et al. Morbidity among human immunodeficiency virus-1 infected and uninfected children. Pediatrics. 2000;106:e77.
9. Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, Simonds J, Chokephaibulkit K, Waranawat N, Mock P et al. safety of late in utero to zidovudine in infants born to human immunodeficiency virus-infected mothers: Bangkok. Pediatrics. 2001;107:e5.
10. Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds J, Wanprapar N, Waranawat N, Punpanich W, et al. survival, Disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infections in Thailand. Pediatrics. 2002;110:e25.
11. Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, Behets F, Rayfield M, Ekungola B, et al. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. N Engl J Med. 1989;320:1637-42.
12. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1.N Engl J Med. 2000;343:982-91.
13. Thea DM, Lambert G, Weedon J, Matheson PB, Abrams EJ, Bamji M, et al. Benefit of primary prophylaxis before 18 months of age in reducing the incidence of Pneumocystis carinii pneumonia and early death in a cohort of 112 human immunodeficiency virus-infected infants. Pediatrics. 1996 ;97:59-64.
14. 2004. World population data sheet. Population reference bureau.