

Sommaire

- p.98 **Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention – Résultats de l'Enquête périnatale française ANRS-EPF** / *Mother-to-child HIV transmission in France: major impact of prevention strategies – Results from the French Perinatal Cohort ANRS EPF*
- p.102 **Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Renarub en France métropolitaine, 1997-2006** / *Rubella detected in pregnant women and newborns in France: 10 years surveillance data from the Renarub laboratory network, 1997-2006*
- p.107 **La listériose de la femme enceinte et du nouveau-né en France : évolution de 1984 à 2006** / *Pregnancy associated and neonatal listeriosis in France: trend from 1984 to 2006*
- p.110 **Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité** / *Neonatal group B streptococcus infections in France: incidence from 1997 to 2006 and current prevention practices in maternity wards*
- p.114 **Combien de cas de syphilis congénitale dans la base PMSI en France en 2004 ?** / *How many cases of congenital syphilis were there in the French National Hospital Database in France in 2004?*
- p.117 **Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003** / *Toxoplasmosis in pregnant women in France: trends in seroprevalence and incidence, and associated factors, 1995-2003*
- p.122 **La toxoplasmose congénitale : mise en place d'un dispositif de surveillance en France** / *Congenital toxoplasmosis: implementation of a surveillance system in France*
- p.124 **Enquête sur les infections maternofoetales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine, novembre 2004-janvier 2005** / *Epidemiology of materno-fetal CMV infections detected during pregnancy or at birth in mainland France, November 2004-January 2005*

Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention – Résultats de l'Enquête périnatale française ANRS-EPF

Josiane Warszawski (warszaws@vjf.inserm.fr)^{1,2,3}, Roland Tubiana⁴, Jérôme Le Chenadec¹, Jean Paul Teglas¹, Albert Faye⁵, Catherine Dollfus⁶, Nelly Briand¹, Carine Jasseron², Christine Rouzioux⁷, Stéphane Blanche⁷, Laurent Mandelbrot⁸

1 / Inserm Ined U822, Le Kremlin-Bicêtre, France 2 / Université Paris-sud, Le Kremlin-Bicêtre, France 3 / Hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France 4 / Hôpital La Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, France 5 / Hôpital Robert Debré, APHP, Paris, France 6 / Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France 7 / Hôpital Necker, APHP, Paris, France 8 / Hôpital Louis Mourier, APHP, Colombes, France

Résumé / Abstract

En France, le taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant était de 17 % avant 1994, en l'absence de prophylaxie antirétrovirale disponible. Il est passé à 1,6 % [IC 95 % : 1,3-2,0] entre 1997 et 2004, à l'ère des multithérapies puissantes et atteignait 0,4 % [0,1-0,9] lorsque la charge virale proche de l'accouchement était inférieure à 50 cp/mL. Trois facteurs de risque indépendants sont fortement liés à cette transmission « résiduelle » depuis 1997 : le terme gestationnel à l'accouchement (risque 6 fois plus élevé pour les grands prématurés que pour les enfants nés à terme), la charge virale en fin de grossesse (augmentation surtout importante au-delà de 10 000 cp/mL), et la durée des antirétroviraux pendant la grossesse (*antepartum*). Pour les 10 % de femmes en échec virologique à l'accouchement (>10 000 cp/mL), une première consultation tardive en maternité et l'absence de perfusion *per partum* de zidovudine sont associés à un risque accru de transmission. Dans la situation heureusement majoritaire des femmes accouchant à terme avec une charge virale bien contrôlée (<400 cp/mL), le seul facteur significativement associé au risque de transmission est la durée des antirétroviraux administrés pendant la grossesse, le taux diminuant de manière linéaire avec l'augmentation de cette durée.

Mother-to-child HIV transmission in France: major impact of prevention strategies – Results from the French Perinatal Cohort ANRS EPF

In France, the rate of mother-to-child HIV1 transmission (MTCT) was 17% prior to 1994, due to the absence of antiretroviral prophylaxis. It reached 1.6% (95% CI: 1.3-2.0) between 1997 and 2004, in the HAART era, and was as low as 0.4% (5/1338; 95% CI, 0.1-0.9) with maternal HIV-1 RNA level at delivery below 50 copies/mL. Three risk factors were independently associated with residual transmission since 1997: gestational age (6 fold increase for severe premature delivery compared with term births), viral load at delivery (10 times higher when viral load was above rather than below 10,000 c/mL), and duration of antiretroviral therapy during pregnancy (antepartum). In case of virological failure (>10 000 copies/mL), which concerned 10% of mothers, late booking at maternity and lack of intrapartum zidovudine infusion were associated with higher MTCT rate. In most case, mothers luckily delivered with well controlled viral load, <400 copies/mL, and only duration of antenatal therapy was associated with transmission, increasing duration being related with a linear decreasing transmission rate.

Mots clés / Key words

VIH, prévention, transmission mère-enfant, épidémiologie, cohorte / HIV, prevention, mother-to-child transmission, epidemiology, cohort

Introduction

La diffusion dans les pays industrialisés de stratégies préventives très efficaces est à l'origine d'une diminution spectaculaire du taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Ce taux est passé de 20 % avant 1994 à moins de 2 % actuellement en Europe et aux États-Unis [1-4]. Dès 1994, un essai américano-français avait démontré l'efficacité préventive d'une thérapie antirétrovirale (ART) par monothérapie de zidovudine, un inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase (NRTI), administré pendant la grossesse [5]. Les combinaisons antirétrovirales puissantes (cART) disponibles et utilisées à partir de 1996 ont diffusé progressivement pour être préconisées depuis 2004 en France à toutes femmes enceintes séropositives, au plus tard au début du troisième trimestre de grossesse en l'absence d'indications thérapeutiques pour elles-mêmes. Une prophylaxie antirétrovirale est également administrée pendant le travail, sous forme de perfusion de zidovudine, et par voie orale pendant six semaines chez le nouveau-né. L'allaitement maternel est proscrit. La césarienne programmée, dont l'effet protecteur avait été établi chez les femmes recevant une monothérapie d'AZT [6], a été recommandée à partir de 1997, mais ses indications se sont restreintes depuis 2002 aux femmes n'ayant pas reçu de combinaisons antirétrovirales puissantes pendant la grossesse ou dont la charge virale reste mal contrôlée à l'accouchement. Les recommandations du groupe d'experts sont publiées régulièrement [7].

Notre objectif est de décrire l'évolution du taux de transmission mère-enfant du VIH en France, en fonction de l'évolution du profil des mères et des stratégies de prévention, à partir des données de l'Enquête périnatale française (EPF-ANRS CO1/10/11). EPF est l'une des plus anciennes cohortes de couples mère-enfant dans ce domaine, la seule en France et la plus large à l'échelle internationale.

Matériel et méthodes

L'Enquête périnatale française (EPF-Cohorte ANRS CO1/10/11)

L'EPF est une cohorte prospective multicentrique, coordonnée dans l'unité Inserm U822, qui inclut depuis 1985 toutes les femmes enceintes infectées par le VIH-1 et/ou le VIH-2 prises en charge pendant la grossesse ou à l'accouchement dans une centaine de maternités en France. Chaque année, l'exhaustivité des inclusions est vérifiée par une visite sur site, montrant un taux de refus de participation de l'ordre de 3 %. Un questionnaire standardisé est rempli à l'issue de la grossesse par les cliniciens, avec un volet maternel et obstétrical et un volet pédiatrique, puis tous les six mois jusqu'à deux ans pour les enfants non infectés et 18 ans pour les enfants infectés. Le diagnostic précoce de l'infection repose sur une recherche positive du virus par biologie moléculaire ou culture virale, confirmée par un deuxième prélèvement. L'absence d'infection est affirmée par deux recherches virales négatives réalisées au moins un mois après l'arrêt du

traitement prophylactique. Une sérologie, ininterprétable avant l'âge de 18 mois, est effectuée systématiquement à la fin du suivi des enfants non infectés. Le nombre d'inclusions annuelles est passé de 331 en 1990 à 574 en 1997 pour atteindre plus de 1 000 à partir de 2003. Au total, 12 177 inclusions de femmes enceintes, dont 582 dans les DOMTOM, ont été notifiées. Le nombre total d'enfants infectés était de 553. Depuis 2005, les sites de France métropolitaine ayant un fort recrutement (un tiers de sites représentant deux tiers des inclusions) participent à un volet plus détaillé avec un monitoring plus intensif. Il faut trois à quatre ans environ pour centraliser, saisir et monitorer l'ensemble des questionnaires de suivi. Le retour des questionnaires vers le centre coordinateur est plus rapide pour les enfants infectés. Nous présentons ici les évolutions parmi les 10 317 mères incluses entre 1985 et 2004, pour lesquelles l'ensemble des questionnaires sont disponibles, ainsi que les tendances qui se dégagent pour l'année 2005 à partir de 697 questionnaires monitorés dans les sites à fort recrutement.

Résultats

Évolution des caractéristiques sociodémographiques et obstétricales des femmes enceintes séropositives (figure 1)

Le profil s'est fortement modifié avec une nette diminution des consommatrices de drogues intraveineuses (12 % avant 1990 ; 1 % en 2004) et une proportion croissante de femmes originaires d'Afrique subsaharienne (23 % avant 1990 ; 65 % en 2004), expliquant en partie l'augmentation des

multipares (29 % avant 1990 ; 72 % en 2004). Un tiers des femmes incluses dans EPF en 2004 l'avait déjà été à l'occasion d'une autre grossesse. L'âge à la première grossesse a reculé (médiane de 24 ans avant 1990, 29 ans en 1997 et 30 ans en 2004), et 23 % des primipares avaient 35 ans ou plus en 2004, alors que cette proportion n'était que de 9 % en 1997. L'infection à VIH2 est très minoritaire (4 % dont 324 porteuses exclusives et 117 coinfectées VIH-1 et VIH-2). La proportion de femmes découvrant leur séropositivité pendant la grossesse a diminué, mais concernait 51 % des femmes primipares originaires d'Afrique subsaharienne en 2004. Depuis 1997, une proportion relativement stable (12 à 14 %) de femmes ont eu leur première consultation dans la maternité d'inclusion au cours du troisième trimestre de grossesse, un peu plus fréquemment chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne (14,1 % vs 9,8 % ; $p < 0,001$). La description préliminaire des données disponibles en 2005 confirme ces tendances : 66 % de femmes originaires d'Afrique subsaharienne, un quart de primipares (28 %) d'âge médian 30 ans. Parmi les femmes primipares originaires d'Afrique subsaharienne, 38 % ont découvert leur séropositivité pendant la grossesse.

Évolution des stratégies de prévention de la transmission mère-enfant (figure 2)

Parmi les femmes incluses dans EPF, la diffusion de la monothérapie de zidovudine a été très rapide, passant de 66 % en 1994 à 85 % l'année suivante. Dès 1997, 93 % des femmes recevaient des ART

Figure 1 Nombre de femmes infectées par le VIH accouchant en France métropolitaine et proportion de découvertes de séropositivité pendant la grossesse – EPF 1985-2004

Figure 1 Number of HIV infected women giving birth in mainland France and rate of seropositive discoveries during pregnancy – ANRS-EPF 1985-2004



pendant la grossesse (*antepartum*), 97 % en 2004, la prescription de cART, définie par une combinaison de trois molécules au moins, augmentant de 3 % à 76 % au cours de la même période. En 2004, une thérapie antirétrovirale était en cours dès le début de la grossesse pour un tiers des femmes. Elle était initiée au premier ou deuxième trimestre pour 42 % d'entre elles et au troisième trimestre pour le quart restant. Environ 10 % des femmes ont accouché sous monothérapie de zidovudine, 12 % sous bithérapie et le reste sous cART. Un inhibiteur de protéase (IP) était administré chez 60 % des femmes. La proportion de charge virale indétectable en fin de grossesse (<400 cp/mL) a augmenté parallèlement de 47 % en 1997 à 77 % en 2004. En revanche, le nombre de CD4 en fin de grossesse est resté stable (66 % au-dessus de 350 cellules/mm³ et 11 % en-dessous de 200). L'accouchement par césarienne programmée a augmenté à partir de 1997 pour atteindre un pic en 2001 (54 %) et diminuer ensuite (42 % en 2004). Un accouchement par voie basse était cependant rapporté chez 28 % des femmes dont la dernière charge virale était supérieure à 1 000 copies/mL. La majorité des femmes a reçu une perfusion de zidovudine en *perpartum* (94 % à partir de 2000) et quasiment tous les nouveau-nés une prophylaxie postnatale (dont 90 % par zidovudine depuis 2000). L'allaitement est exceptionnel (moins de 1 % dès 1994).

Les données de 2005 confirment la diffusion massive des multithérapies puissantes, l'administration de cART concernant 92 % des femmes. Pour les femmes dont la charge virale était mesurée à l'accouchement, celle-ci était indétectable dans 80 % des cas, et en-dessous de 400 copies/mL pour 92 % d'entre elles. Un tiers des femmes a accouché par césarienne programmée et 46 % par voie basse, ce pourcentage étant le même pour les femmes dont la charge virale était inférieure à 400 copies/mL.

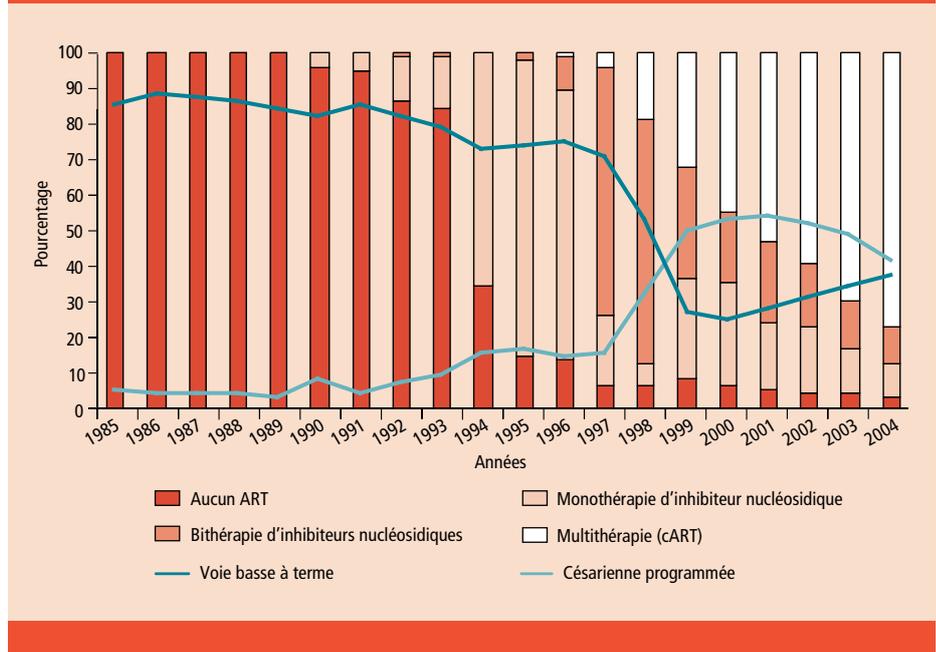
Évolution du taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant (figure 3)

Lorsqu'on exclut la minorité de femmes allaitantes, le taux de transmission du VIH-1 est passé de 17,2 % [IC 95 % : 15,2-19,4] entre 1990 et 1993 à 6,8 % [IC 95 % : 5,5-8,4] entre 1994 et 1996, pour atteindre 1,6 % [IC 95 % : 1,3-2,0] entre 1997 et 2004. Parmi les 21 femmes allaitantes au cours de cette dernière période, le taux était de 25,0 % [IC 95 % : 5,5-57,2].

Entre 1994 et 1996, le taux de transmission était 2 fois moins élevé chez les femmes recevant une prophylaxie *antepartum* (5,7 % ; [IC 95 % : 4,4-7,3]) que chez les autres, très minoritaires (12,3 % ; [IC 95 % : 8,0-17,8]), période pendant laquelle cette prophylaxie consistait presque exclusivement en une monothérapie de zidovudine. Entre 1997 et 2004, ce taux était 8 fois moins élevé chez les premières (1,3 % ; [IC 95 % : 1,0-1,7]) que chez les secondes (10,6 % ; [IC 95 % : 6,5-16,1]) ; p<0,001.

Figure 2 Évolution de la distribution des traitements antirétroviraux pendant la grossesse et du mode d'accouchement (femmes enceintes séropositives – ANRS EPF, France, 1985-2004)

Figure 2 Trends in the distribution of antiretroviral treatments during pregnancy and of delivery mode (seropositive pregnant women – ANRS-EPF, France, 1985-2004)



Au total, parmi les 5 271 enfants non allaités, nés entre 1997 et 2004 en France métropolitaine, avec un statut VIH déterminé, et dont la mère avait reçu une thérapie antirétrovirale pendant la grossesse, 67 enfants se sont avérés infectés (tableau), soit un taux de transmission « résiduelle » à l'ère des multithérapies puissantes de 1,3 % [IC 95 % : 1,0-1,6]. Ce taux atteignait 0,4 % [0,1-0,9] lorsque la charge virale proche de l'accouchement était inférieure à 50 cp/mL.

Facteurs de risque de transmission résiduelle à l'ère des cART

Trois facteurs de risque indépendants sont fortement liés à cette transmission « résiduelle » : le terme gestationnel à l'accouchement, la charge virale en fin de grossesse, et la durée des ART *antepartum* [1]. Le taux augmente avec la charge virale,

fortement au-delà de 10 000 cp/mL, et indépendamment du terme gestationnel. Il est 6 fois plus élevé (6,6 %) chez les enfants nés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) que chez les enfants nés à terme (1,1 %), alors qu'il n'y a pas d'augmentation de risque pour les enfants nés entre 33 et 36 SA (1,2 %). La durée moyenne d'antirétroviraux reçus pendant la grossesse par les femmes transmetteuses est significativement plus faible que celle reçue par les femmes non transmetteuses, même chez les femmes accouchant à terme (11 vs 16 SA). En revanche, le taux de transmission ne varie pas avec le type d'ART reçu, la monothérapie et la bithérapie ayant été prescrites, surtout avant 2002, à des femmes ayant un meilleur statut immuno-virologique initial. Pour les 10 % de femmes en échec virologique à l'accouchement (>10 000cp/mL), une première consultation tardive en maternité et l'absence de

Figure 3 Évolution du taux de transmission mère-enfant du VIH en France, ANRS-EPF, 1985-2004

Figure 3 Trends in mother-to-child HIV transmission rate in France, ANRS-EPF, 1985-2004

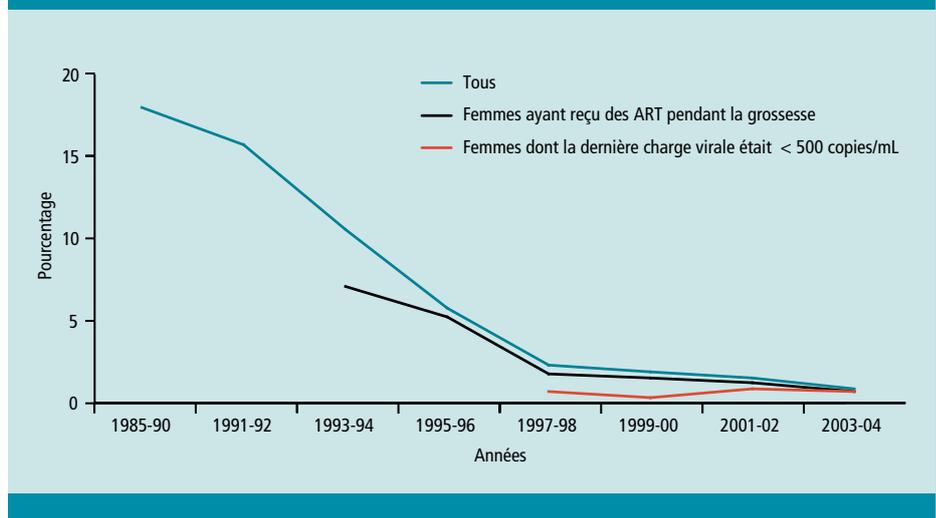


Tableau Taux de transmission mère-enfant du VIH chez les femmes ayant reçu un traitement antirétroviral durant la grossesse – ANRS-EPF, France, 1997-2004 / Table Mother-to-child HIV transmission rate in women under antiretroviral therapy during pregnancy – ANRS-EPF, France, 1997-2004

	Toutes grossesses			Grossesses à terme					
				Charge virale proche de l'accouchement < 400 cp/mL			Charge virale proche de l'accouchement ≥ 10 000 cp/mL		
	N	% (n)	p	N	% (n)	p	N	% (n)	p
Total	5 271	1,3 (67)		2 856	0,6 (17)		364	6,6 (24)	
Terme gestationnel à l'accouchement									
< 33 SA	122	6,6 (8)	<0,01						
33-36 SA	563	1,2 (7)							
≥ 37 SA	4 583	1,1 (52)							
Charge virale à l'accouchement									
≥ 10 000 copies/mL	440	6,8 (30)	<0,01						
1 000-9 999	938	1,5 (14)							
400-999	440	0,7 (3)							
< 400	3 256	0,6 (19)							
Consommation de drogues IV									
Oui	144	1,4 (2)	0,7	49	0	1,00	20	10,0 (2)	0,63
Non	5 125	1,3 (65)		2 806	0,6 (17)		344	6,4 (22)	
Origine géographique									
Afrique subsaharienne	2 935	1,6 (48)	0,01	1 642	0,7 (12)	0,28	199	8,5 (17)	0,10
Autre	2 318	0,8 (19)		1 208	0,4 (5)		164	4,3 (7)	
Terme gestationnel à l'inclusion									
3 ^e trimestre (≥ 28 SA)	536	2,8 (15)	0,01	229	0,9 (2)	0,45	55	10,9 (6)	<0,01
2 ^e trimestre (14-27 SA)	2 165	1,4 (30)		1 169	0,4 (5)		142	9,9 (14)	
1 ^{er} trimestre (< 14 SA)	2 450	0,9 (21)		1 393	0,7 (10)		157	1,9 (3)	
Nombre de CD4 à l'accouchement									
< 200 cellules/mm ³	520	3,1 (16)	<0,01	228	1,3 (3)	0,19	83	7,2 (6)	0,80
200-349	1 134	1,5 (17)		572	0,7 (4)		110	7,3 (8)	
≥ 350	3 459	1,0 (33)		2 015	0,5 (10)		164	5,5 (9)	
Sexe du nouveau-né									
Fille	2 552	1,7 (42)	0,02	1 423	0,7 (10)	0,48	185	8,7 (16)	0,11
Garçon	2 684	0,9 (25)		1 411	0,5 (7)		177	4,5 (8)	
Mode d'accouchement									
Césarienne programmée	2 438	0,9 (23)	0,13	1 296	0,5 (7)	0,90	203	4,9 (10)	0,37
Césarienne en urgence	1 046	1,7 (18)		464	0,7 (3)		86	9,3 (8)	
Voie basse	1 758	1,4 (25)		1 083	0,7 (7)		72	6,9 (5)	
Terme à l'initiation des ART									
En cours en début de grossesse	1 356	0,7 (10)	0,04	759	0,1 (1)	0,11	82	7,3 (6)	0,96
4-20 SA	1 115	0,9 (10)		619	0,5 (3)		77	5,2 (4)	
21-28 SA	1 117	1,5 (17)		606	0,7 (4)		71	5,6 (4)	
> 28 SA	1 647	1,8 (29)		856	1,1 (9)		132	6,8 (9)	
Médiane infecté/non infecté		27 / 22	<0,01		29 / 21	0,01		25 / 24	0,46
Durée des ART <i>antepartum</i> , SA									
Médiane infecté/non infecté		9,5 / 16	<0,01		10/17	0,02		13 / 15	0,30
Durée du dernier ART <i>antepartum</i> , SA									
Médiane infecté/non infecté		7 / 11	0,01		8 / 12	0,01		8 / 10	0,47
Dernier ART administré									
cART (≥ 3 molécules)	2 513	1,2 (30)	0,7	1 585	0,6 (9)	0,9	155	8,4 (13)	0,48
Bithérapie d'IN	1 745	1,3 (22)		938	0,6 (6)		105	5,7 (6)	
Monothérapie d'IN	1 003	1,5 (15)		328	0,6 (2)		104	4,8 (5)	
Prophylaxie <i>intrapartum</i>									
Non	230	3,1 (7)	0,02	95	0	1,0	22	22,7 (5)	0,01
Oui	5 006	1,2 (59)		2 750	0,6 (17)		339	5,3 (18)	
Prophylaxie post-natale									
Bi ou multithérapie	1 159	1,8 (21)	0,08	546	0,6 (3)	1,0	103	6,6 (7)	0,95
Monothérapie	3 975	1,2 (46)		2 231	0,6 (14)		257	6,8 (17)	
Aucune ou tardive	37	0							

Notes : Les valeurs de p sont obtenues par test exact de Fisher pour la consommation de drogues, l'âge gestationnel, la charge virale et la prophylaxie *intrapartum*, par test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et par Chi2 pour les autres variables.
ART : traitement antirétroviral ; IN : inhibiteur nucléosidique ; cART : combinaison puissante contenant au moins 3 molécules antirétrovirales ; SA : semaines d'aménorrhée.

traitement *perpartum* sont associées à un risque accru de transmission. Dans la situation heureusement majoritaire des femmes accouchant à terme avec une charge virale bien contrôlée (<400 cp/mL), le seul facteur qui reste significativement associé au risque de transmission est la durée du traitement *antepartum*.

Conclusion

Avec la disponibilité de multithérapies antirétrovirales puissantes, le taux de transmission mère-enfant du VIH a atteint 1 à 2 % dans les pays industrialisés. Dans ce contexte, l'étude de la toxicité potentielle des expositions périnatales aux antirétroviraux est devenue une priorité chez les enfants non infectés, qui représentent désormais près de 99 % des naissances [8]. Nos résultats soulignent, avec d'autres, le rôle majeur du contrôle de la charge virale à l'accouchement. Ils ont conduit à recommander de débiter le traitement prophylactique au plus tard à 28 semaines d'aménorrhée, plus tôt s'il existe un risque de prématurité. Les efforts doivent donc viser à améliorer encore l'accès précoce à une prise en charge spécialisée, notamment pour les migrantes d'Afrique subsaharienne. Celles-ci sont en effet un peu plus nombreuses que les femmes originaires de France métropolitaine à consulter ou être dépistées au dernier trimestre de la grossesse, ce qui est trop tard pour une prise en charge optimale de la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Remerciements

Cette étude est soutenue par l'ANRS. Nous remercions particulièrement les membres de l'équipe de coordination d'EPF : V. Benhammou, Y. Benmebarek, L. Boufassa, N. Chemai, K. Hamrene, P. Huyn, C. Laurent, M. Peres, E. Ramos, N. Zeller, ainsi que l'ensemble des sites participants et des investigateurs consultable sur le site internet de l'InVS : www.invs.sante.fr//display/?doc=beh/2008/14__15/index.htm.

Références

- [1] Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008; 22:289-99.
- [2] Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29:484-94.
- [3] European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:458-65.
- [4] Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL, et al. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. *BMC Infect Dis*. 2007; 7:60.
- [5] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*. 1994; 331:1173-80.
- [6] The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet*. 1999; 353:1035-9.
- [7] Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion; 2006.

[8] Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003; 17:1769-85.