

**BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 2006

n°150

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Pédiatrie

Par

Elise LAUNAY

Née le 14 décembre 1978 à Lorient
présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2006

**EXPOSITION PERINATALE AUX ANTIRÉTROVIRAUX
ET
DEVENIR DES ENFANTS NON INFECTES PAR LE VIH
Analyse de la cohorte nantaise de 2000 à 2005**

Président : Monsieur le Professeur François RAFFI

Directeur de thèse : Véronique RELIQUET

LISTES DES ABREVIATIONS

4

I. INTRODUCTION

5

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	5
1. SITUATION MONDIALE :	5
2. SITUATION EN FRANCE :	5
B. PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT :	5
1. MECANISMES DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT :	5
2. PROPHYLAXIE DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT :	6
3. EVOLUTION DES RECOMMANDATIONS :	7
4. ENQUETE PERINATALE FRANÇAISE :	8
C. TOXICITE ET EFFETS INDESIRABLES DE L'EXPOSITION PERINATALE AUX ANTIRETROVIRAUX :	8
1. TOXICITE POUR LA FEMME ENCEINTE :	8
2. TOXICITE FETALE :	9
3. TOXICITE « POST-NATALE »:	9
D. OBJECTIFS DE L'ETUDE :	14

II. METHODES

15

A. DESCRIPTION DE L'ETUDE :	15
B. CRITERES D'INCLUSION :	15
C. RECUEIL DES DONNEES :	15
D. ANALYSE DES DONNEES :	15
1. DESCRIPTION EPIDEMIOLOGIQUE :	15
2. ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUES :	16
3. ANALYSE STATISTIQUE	17

III. RESULTATS

18

A. NOMBRE DE DOSSIERS INCLUS :	18
B. COHORTE MATERNELLE :	19
1. DEMOGRAPHIE :	19
2. STATUT V.I.H :	19
3. TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL REÇU AVANT LA GROSSESSE :	19
4. COMORBIDITE :	20
5. ANTECEDENTS OBSTETRICAUX :	21
C. SUIVIS DE GROSSESSE :	21
1. REGULARITE DU SUIVI :	21
2. TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL EN COURS DE GROSSESSE :	21
3. GROSSESSES PATHOLOGIQUES :	28
4. AUTRES PATHOLOGIES EN COURS DE GROSSESSE :	29
D. NAISSANCES :	29
1. MODES D'ACCOUCHEMENT :	29
2. STATUT IMMUNO-VIROLOGIQUE A L'ACCOUCHEMENT :	31
3. TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL PER-PARTUM	31
4. SOUFFRANCE FETALE AIGUE ET ADAPTATION A LA VIE EXTRA-UTERINE :	31
5. NOUVEAU-NES :	31

6.	MENSURATIONS DE NAISSANCE :	32
E.	SUIVI DES ENFANTS NON INFECTES :	33
1.	DUREES DE SUIVI ET PERDUS DE VUE :	33
2.	TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL DE LA PERIODE NEONATALE :	33
3.	ANOMALIES EN PERIODE NEONATALE :	34
4.	ANOMALIES CLINIQUES APPARUES APRES LA PERIODE NEONATALE :	37
5.	CROISSANCE :	41
6.	DONNEES BIOLOGIQUES :	45
7.	FACTEURS DE RISQUE D'ANOMALIES NEUROLOGIQUES :	47
8.	FACTEURS DE RISQUE D'ANOMALIES METABOLIQUES :	50
F.	ENFANTS INFECTES :	53
1.	TAUX DE TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE :	53
2.	STATUT VIROLOGIQUE DE LA MERE :	53
IV.	DISCUSSION	55
V.	CONCLUSION	64
VI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	65
ANNEXES		71
ANNEXE 1 :	FORMULAIRES DE RECUEIL DES DONNEES	72
ANNEXE 2 :	CLASSIFICATION CDC 1992	77

LISTES DES ABREVIATIONS

3TC : Lamivudine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADN mt : ADN mitochondrial

ANRS : Agence Nationale de Recherches sur le SIDA

AZT : Zidovudine

BH : Bilan Hépatique

CMV : Cytomégalovirus

CPK : Créatine PhosphKinase

CV : Charge virale

d4T : stavudine

ddC : zalcitabine

ddI : Didanoside

EPF : Enquête Périnatale Française

HAART : Highly Active AntiRetroviral Therapy

IMF : Infection Materno-Foetale

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de la Protéase

LDH : Lactate Deshydrogénase

PCR : Polymerase Chain Reaction

SA : Semaine d'Aménorrhée

SFA : Souffrance Fœtale Aiguë

UNAIDS : joint United Nation programme on HIV/AIDS

VGM : Volume Globulaire Moyen

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. INTRODUCTION

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Situation mondiale :

Selon les dernières estimations de l'UNAIDS (joint United Nations programme on HIV/AIDS) 38,6 millions (33,4-46 millions) de personnes vivaient avec le VIH en 2005. Parmi elles, 17,3 millions (14,8-20,6 millions) étaient des femmes et 2,3 millions (1,7-3,5 millions) des enfants. Près de 2000 enfants par jour sont nouvellement infectés par le VIH dont 90% en Afrique subsaharienne et on estime que 380 000 enfants (290000-500000) sont morts du SIDA en 2005. La majorité des contaminations de l'enfant est due à une contamination verticale de la mère à l'enfant in utero, lors de l'accouchement ou par allaitement. Dans le Monde seulement 9% des femmes enceintes séropositives ont bénéficié d'un traitement antirétroviral prophylactique en 2005 et 26% des enfants nés de mères infectées par le VIH ont été infectés (1). Il y a cependant une grande disparité entre les pays.

2. Situation en France :

D'après ces mêmes données de l'UNAIDS (1), 130 000 (78 000-210 000) personnes étaient infectées par le VIH en 2005 dont 45 000 étaient des femmes. Selon l'InVS, 18% des découvertes de séropositivité chez les femmes entre 2003 et 2005 étaient faites à l'occasion d'une grossesse (2). Le nombre d'enfants vivant actuellement avec le VIH en France est estimé à 1500 avec une contamination essentiellement verticale (3).

B. PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT :

1. Mécanismes de la transmission mère-enfant :

La transmission du VIH de la mère à l'enfant peut se faire in utero, lors de l'accouchement ou après la naissance par allaitement maternel. D'après une étude de 1995 concernant l'estimation du moment de l'infection de 95 enfants nés de mères infectées par le VIH en France, il apparaît qu'un tiers des enfants étaient infectés en cours de grossesse et le plus souvent moins de 2 mois avant l'accouchement. Les deux tiers restants étaient infectés le jour même de l'accouchement (4). Différents facteurs peuvent favoriser la transmission comme la charge virale plasmatique élevée, le stade de l'infection VIH, les comorbidités (comme une chorioamniotite par exemple), la malnutrition ou encore un polymorphisme HLA

mère-enfant réduit (5). Cependant les mécanismes précis de la transmission ne sont pas encore complètement élucidés. Concernant la transmission in utero, plusieurs modèles ont été proposés (5). Les cellules maternelles infectées pourraient passer dans la circulation fœtale par le biais de microlésions entaillant la barrière placentaire. D'autres auteurs ont évoqué le rôle direct des trophoblastes soit par infection de ceux-ci par le virus soit par phénomènes de transcytose. Enfin certaines cytokines comme l'IL-1 et le TNF α ont été incriminées dans la régulation du cycle réplcatif viral et dans l'augmentation de la susceptibilité des trophoblastes à l'infection. Quant à la transmission lors de l'accouchement, plusieurs facteurs pourraient intervenir comme le passage dans la filière génitale contaminée par le VIH (6), la durée de la rupture de la poche amniotique avant l'accouchement (le risque de transmission est presque doublé quand cette durée est supérieure à 4 heures) (7), ou encore une contamination par voie ascendante notamment lors du travail (8). De ces mécanismes de transmission découlent les principes de prophylaxie.

2. Prophylaxie de la transmission mère-enfant :

La réduction de la charge virale étant un facteur déterminant de la réduction de la transmission mère enfant (9), l'un des buts principaux de cette prophylaxie est de la rendre indétectable. La prophylaxie repose donc sur l'administration d'un traitement antirétroviral en cours de grossesse puis au nouveau-né ainsi que sur la réalisation éventuelle d'une césarienne avant travail selon les conditions virologiques et obstétricales et une contre-indication de l'allaitement maternel pour les pays où cela est réalisable. L'un des préalables de cette prophylaxie est un dépistage efficace du VIH chez les femmes et notamment en cours de grossesse. Le suivi régulier de la grossesse par un obstétricien et un infectiologue est aussi un élément important de cette prévention. Il existe cependant une grande disparité selon les pays leur niveau de vie et leur accessibilité aux soins. Nous n'aborderons ici que les politiques de prévention de la transmission appliquées en France.

Ainsi en 1995, l'essai multicentrique international ACTG076 montrait l'efficacité de l'AZT dans la baisse du taux de transmission mère-enfant du VIH permettant de passer de 25% de transmission chez les mères non traitées à 8% pour les femmes traitées (10). Puis l'association à une césarienne programmée avant travail a permis d'encore diminuer ce taux (11). Actuellement avec l'utilisation de multithérapies plus ou moins associées à la réalisation d'une césarienne ce taux est entre 1 et 2% dans les pays riches (1), il était de 0,6% en France pour l'année 2003 (12).

3. Evolution des recommandations :

Les recommandations des experts concernant la prévention de la transmission mère-enfant se sont adaptées aux résultats des études d'efficacité mais aussi à la survenue de toxicité. Nous présentons ici les grandes lignes et les principaux changements des différentes recommandations concernant la période de l'étude ainsi que les recommandations pour l'année 2006.

a) Recommandations 2000 (13) :

Pour les femmes déjà sous thérapie antirétrovirale, le traitement est continué tel quel sauf s'il contient de l'efavirenz (tératogène) ou l'association d4T+ddI (acidose lactique maternelle) qui sont alors arrêtés. Le traitement sera également modifié si la charge virale reste détectable. Si la mère nécessite un traitement pour elle, il est conseillé d'attendre la fin du 1^{er} trimestre (organogénèse terminée) avant de débiter une trithérapie associant 2 INTI et 1 IP ou 1INTI (en évitant l'efavirenz ou l'association précédemment citée). L'accouchement pourra avoir lieu par voie basse si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables (charge virale indétectable). Si la mère n'a pas d'indication de traitement pour elle-même, l'AZT est commencé au début du 3^{ème} trimestre de grossesse associé à la réalisation d'une césarienne prophylactique à 38 semaines d'aménorrhée (SA). On pourra surseoir à la réalisation d'une césarienne en cas de bithérapie par AZT + 3TC ou par AZT + névirapine. Le traitement sera intensifié vers une trithérapie en cas de charge virale supérieure à 4 log₁₀ copies/ml. En cas de prise en charge tardive, l'AZT sera débuté dès que possible chez la mère, l'accouchement par césarienne est alors recommandé et une dose de névirapine est administrée à la mère ainsi qu'à l'enfant dans les 3 premiers jours de vie. Dans tous les cas, l'accouchement se fera sous le couvert d'une perfusion continue d'AZT. Le traitement du nouveau-né se fait par AZT per os (2mg/kg 4 fois par jour), ce traitement peut être renforcé par le 3TC et/ou la névirapine en cas de prise en charge maternelle non optimale.

b) Recommandations 2002 (14) :

Ces recommandations insistent sur l'absence de bénéfice de la césarienne programmée en cas de charge virale indétectable ou en cas de réalisation après le début du travail. Les indications de césarienne sont donc réservées au cas de non négativation de la charge virale plasmatique ou en cas de monothérapie par l'AZT. En cas de prise en charge tardive après 8 mois de grossesse et avant le travail une trithérapie (et non plus une monothérapie d'AZT) est recommandée chez la mère ainsi qu'un renforcement de traitement chez le nouveau-né. Les

modalités de suivi par une équipe multidisciplinaire associant obstétricien (1/mois après le 2^{ème} trimestre) et infectiologue (tous les 2 mois jusqu'au 3^{ème} trimestre puis 1/mois) sont aussi précisées en insistant sur la surveillance du risque d'accouchement prématuré et sur la réalisation de bilan régulier de tolérance biologique (lactatémie, transaminases...).

c) Recommandations 2004 (15) :

La description de cas d'hépatotoxicité et de toxidermies sévères chez des femmes enceintes a conduit à une restriction de la prescription de névirapine en cours de grossesse dans ces recommandations. La multithérapie est désormais recommandée pour toutes les femmes y compris quand elles n'ont pas d'indication de traitement pour elles-mêmes.

d) Recommandations 2006 (3) :

Les recommandations 2006 sont marquées par un début plus précoce du traitement antirétroviral en cours de grossesse. Ainsi il est conseillé de débiter la trithérapie au plus tard à 28 SA voire avant 20 SA en cas d'existence de facteurs de risque de prématurité ou de charge virale élevée.

4. Enquête Périnatale Française :

Depuis 1986, l'enquête périnatale a pour but l'étude de la transmission mère-enfant du VIH en France et le suivi post-natal des enfants. Elle assure le suivi prospectif des grossesses et des enfants non infectés jusqu'à 2 ans (ANRS CO01) ainsi que des enfants infectés (ANRS CO10) de façon prospective. Elle regroupe 90 centres en France (dont Nantes) et concernent environ 70% des grossesses de femmes séropositives en France. Un observatoire de la toxicité a aussi été mis en place depuis 2004 (ANRS CO011).

C. TOXICITE ET EFFETS INDESIRABLES DE L'EXPOSITION PERINATALE AUX ANTIRETROVIRAUX :

1. Toxicité pour la femme enceinte :

La femme enceinte est exposée aux mêmes toxicités que les autres patients sous thérapie antirétrovirale. Cependant certaines toxicités sont accrues pendant la grossesse ou spécifiques à celle-ci.

a) Toxicité des INTI :

Des cas d'acidoses lactiques avec stéatose voire pancréatite ont été décrits chez des patientes recevant l'association d4T et ddI (16,17).

b) Toxicité des INNTI :

Des cas d'hépatotoxicité et de toxidermie survenant dans les premières semaines de traitement et aboutissant parfois au décès ont été également rapportés chez des femmes enceintes traitées par névirapine (17, 18).

c) Toxicité des IP :

Les Inhibiteurs de la Protéase semblent favoriser l'apparition d'une intolérance au glucose voire d'un diabète gestationnel (19).

2. Toxicité fœtale :

Chez l'enfant, plusieurs observations d'anomalies du tube neural ont été rapportées après l'exposition à l'efavirenz pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse.

L'association entre l'administration d'une multithérapie en cours de grossesse et un risque accru de prématurité reste discutée (19, 20).

3. Toxicité « post-natale »:

a) Toxicité hématologique :

L'anémie est un effet secondaire fréquent et réversible à l'arrêt du traitement chez le nouveau-né exposé à l'AZT. Une inhibition modérée des 3 lignées hématopoïétiques peut même persister plusieurs mois et semble plus importante en cas de multithérapie (21,22).

b) Toxicité mitochondriale :

(1) Cas cliniques

En 1999, le Pr Blanche et son équipe donnaient l'alerte quant à la survenue de 8 cas de cytopathies mitochondriales dont 2 d'évolution mortelle chez des enfants nés de mères infectées par le VIH mais non infectés eux-mêmes. Ces 8 enfants avaient été exposés en période périnatale aux INTI (AZT associé au 3TC pour 2 enfants et au 3TC + ddI pour 2 autres)(23). Ces observations bien que contestées par certains (24, 25) ont été confortées par d'autres études (26, 27, 17).

(2) Etudes cliniques et expérimentales :

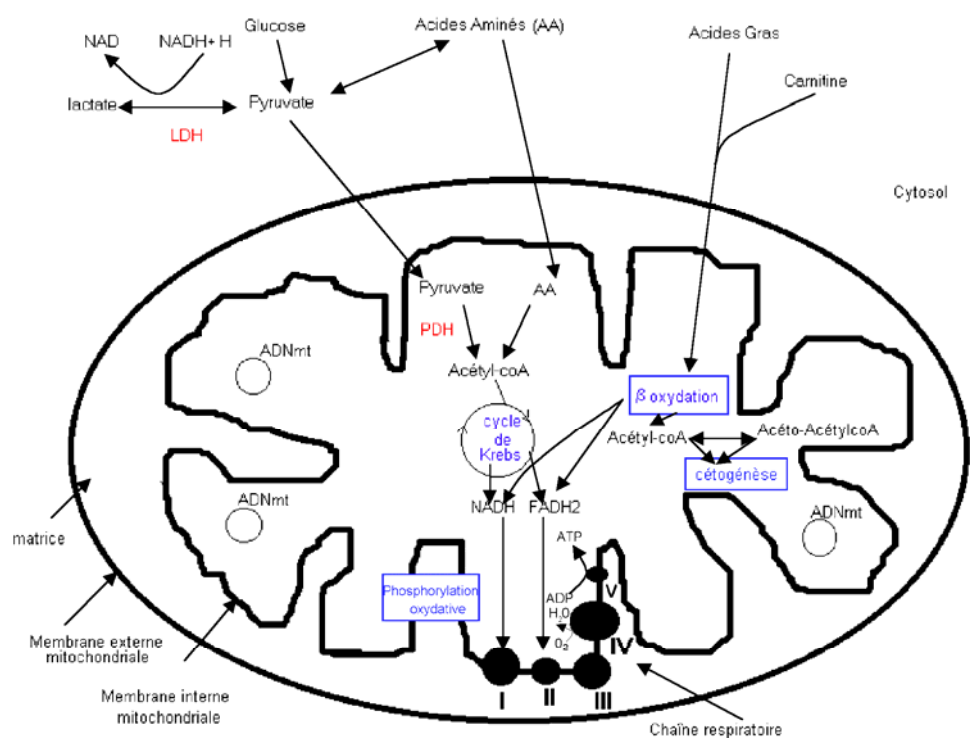
De nombreuses études sont venues renforcer les constatations cliniques. Ainsi des équipes se sont intéressées au retentissement sur la mitochondrie de l'exposition périnatale aux INTI en évaluant la quantité d'ADN mitochondrial ou par évaluation de la dégradation structurale en microscopie électronique. Ainsi, Poirier et al ont mis en évidence une diminution significative de la quantité d'ADN mitochondrial à la naissance, à 1 et 2 ans chez les enfants exposés à l'AZT in utero et en période néonatale (en comparaison avec des enfants nés de mères infectées mais non exposés) (28). L'équipe de Divi a étudié la structure mitochondriale et a quantifié l'ADN mitochondrial à partir de cellules endothéliales du cordon ombilical et de sang de cordon (leucocytes) à la naissance chez des enfants nés de mères infectées et exposés à l'association AZT+3TC in utero. Ils ont alors montré une altération structurale et une diminution de l'ADN mitochondrial significatives chez les enfants exposés (en comparaison à des enfants non exposés nés de mères non infectées) (29). Cette même équipe a mis en évidence une corrélation entre le niveau de délétion de l'ADN mitochondrial et les altérations structurales en microscopie électronique (30). Des études expérimentales faites chez le singe par l'équipe de Gerschenson ont mis en évidence une diminution de la quantité d'ADN mitochondrial dans le cœur, le muscle squelettique (31, 32, 33), le placenta (32) et le cerveau (33,34) ainsi qu'une diminution de l'activité de la chaîne respiratoire dans le cœur, le muscle squelettique (31,32,33), le placenta (32) et le cerveau (34) des fœtus et des nouveau-nés après exposition in utero à l'AZT seule (31,32,34) ou en association à la 3TC (33) à des doses équivalentes à celles utilisées chez l'Homme. Une étude récente a montré une persistance des perturbations mitochondriales au niveau cardiaque (anomalies en microscopie électronique et augmentation de l'ADN mitochondrial) chez des singes âgés d'1 an asymptomatiques et ayant été exposés à différentes associations d'INTI in utero et jusqu'à 6 semaines de vie (35).

(3) Mécanismes de toxicité des INTI sur la mitochondrie :

(a) Fonctionnement mitochondrial

Le principal rôle de la mitochondrie est énergétique : elle assure la « respiration cellulaire » (phosphorylation oxydative) et la production d'ATP (36). Elle joue aussi un rôle fondamental dans le métabolisme terminal des hydrates de carbones, des acides aminés et des acides gras. Ainsi le cycle de Krebs, la β -oxydation des acides gras ainsi que la cétogénèse et la cétolyse ont lieu dans la mitochondrie (37) (figure 1). La mitochondrie a aussi un rôle dans

le déclenchement de l'apoptose par la libération du cytochrome c. D'un point de vue génomique la mitochondrie contient son propre ADN de 16,6kb, circulaire et présent en 2 à 10 copies par mitochondrie. Le génome mitochondrial n'a pas d'intron, toute mutation est donc potentiellement « parlante ». Il code pour 13 protéines de la chaîne respiratoire (sur un total de plus de 80, les autres étant codées par le génome nucléaire), pour un des composants de chacune des 2 sous-unités des ribosomes mitochondriaux, pour les 22 ARN de transfert présents dans la mitochondrie et pour de petits ARN nécessaires à l'amorçage de la réplication. L'origine de ce génome est strictement maternelle (38). La réplication de la mitochondrie est indépendante du cycle cellulaire et beaucoup plus fréquente que la réplication cellulaire. La synthèse de l'ADN mitochondrial (impliquant l'ADN polymérase γ) a donc lieu fréquemment même dans les cellules post-mitotiques (comme les neurones) avec un taux de mutation 10 à 20 fois plus grand que pour le génome nucléaire. Les mitochondries peuvent importer et exporter les nucléosides et contiennent des enzymes homologues à celles du cytoplasme pour leur phosphorylation (39).



A partir de Christodoulou (43)

Figure 1 : schéma des voies de métabolismes et de production énergétique dans la mitochondrie . Cycle deKrebs, β -oxydation, phosphorylation oxydative et cétogénèse ont lieu dans la mitochondrie . La production de lactates à partir du pyruvate a lieu en dehors de la mitochondrie. LDH = Lactate DesHydrogénase. PDH = Pyruvate DesHydrogénase

(b) Mécanismes de toxicité

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (appelés aussi analogues nucléosidiques) sont des prodrogues qui doivent être phosphorylées pour être actives. Leur forme active (triphosphorylée) interagit alors avec l'ADN polymérase, en compétition avec les nucléosides naturels, puis est incorporée dans le brin d'ADN provoquant ainsi un arrêt de transcription. L'AZT par exemple est un analogue de la thymidine. Or si ces analogues nucléosidiques peuvent interagir avec l'ADN polymérase virale, ils peuvent également inhiber les polymérases cellulaires et particulièrement l'ADN polymérase γ de la mitochondrie d'où diminution de la quantité d'ADN mitochondrial. Ces analogues nucléosidiques interfèrent aussi avec l'activité exonucléase de l'ADN polymérase (capacité à éliminer les nucléotides erronés de la chaîne) d'où une augmentation des mutations au niveau de l'ADN mitochondrial (39, 40). Un autre mécanisme de toxicité mitochondriale des INTI et plus précisément de l'AZT pourrait être une inhibition par compétition de la 1^{ère} phosphorylation de la thymidine par une enzyme mitochondriale (TK2) d'où une réduction de la thymidine di- et tri-phosphate dans la mitochondrie. Cette carence pourrait alors provoquer une augmentation du temps de réplication de l'ADNmt et un risque accru de survenue de mutation. L'enzyme mitochondriale (NPK) nécessaire à la 3^{ème} phosphorylation des nucléosides est commune aux 4 nucléosides (thymidine, adénosine, cytidine et guanine) et à l'AZT, des phénomènes de compétitions pourraient aussi survenir à ce niveau et provoquer un déséquilibre dans les pools des nucléosides mitochondriaux et favoriser ainsi la survenue de mutation (39). La figure 2 représente les différentes voies de métabolisme des nucléosides et de l'AZT dans la mitochondrie et donc les différentes interactions possibles. D'autres mécanismes de toxicité ont été invoqués comme la production accrue de radicaux libres (41).

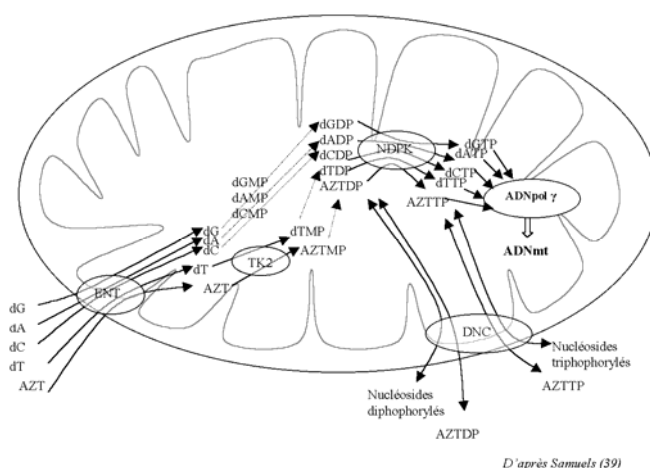


Figure 2 : métabolisme des nucléosides naturels et de l'AZT dans la mitochondrie. Après entrée dans la mitochondrie via l'ENT (Equilibrateur Membranaire Transporteur), les désoxynucléosides et l'AZT subissent trois phosphorylations successives avant d'être incorporés à l'ADN mitochondrial (ADNmt). La 1^{ère} phosphorylation de la désoxythymidine (dT) et de l'AZT est sous la dépendance d'une même enzyme : la TK2. La 3^{ème} phosphorylation intramitochondriale est sous la dépendance de l'enzyme NPK, elle est commune aux 4 désoxynucléosides naturels et à l'AZT. Le DNC (DeoxyNucleotide Carrier) permet des échanges de nucléosides (et d'analogues nucléosidiques comme l'AZT) di et tri phosphorylés entre le cytosol et la mitochondrie. Il existe donc plusieurs niveaux de compétitions possibles entre les nucléosides et les analogues nucléosidiques. dA= désoxyadénosine; dG = désoxyguanine; dC = désoxycytidine; dT= désoxythymidine; -MP=-monophosphorylé; -DP = -diphosphorylée; -TP = -triphosphorylée. ADNmt = ADN mitochondrial; ADNpol γ = ADN polymérase gamma.

(c) Cytopathies mitochondriales :

On désigne par cytopathies mitochondriales les maladies découlant d'une perturbation d'une des voies métaboliques de la mitochondrie. Elles peuvent être dues à des mutations du génome nucléaire ou du génome mitochondrial. L'expression clinique de ces cytopathies varie en fonction du gène concerné par la mutation, mais aussi en fonction du nombre de copies d'ADNmt anormales par mitochondrie (en cas de délétion ou de mutation de l'ADNmt), du nombre de mitochondries atteintes dans une cellule, et du type de tissu atteint (42). Les INTI sont capables d'endommager l'ADNmt de façon quantitative et probablement aussi qualitative. Or cet ADN code pour une partie des protéines nécessaires à la phosphorylation oxydative. Pour qu'une délétion de l'ADNmt s'exprime cliniquement, il faut qu'il soit délété de plus de 70% (37). Les manifestations cliniques de dysfonctionnement de la phosphorylation oxydative sont variables en fonction du complexe atteint pouvant dans le pire des cas s'étendre à l'ensemble des organes (43, 44). Les organes les plus sensibles à la défaillance de la chaîne respiratoire sont ceux ayant le plus de besoins énergétiques : le cerveau, le système nerveux périphérique, les muscles squelettiques, le cœur, le système endocrinien et les reins (44). Les symptômes les plus fréquents seront donc : ataxie, convulsions, retard mental voire troubles psychiatriques, troubles du tonus, neuropathies périphériques, troubles sensoriels, cardiomyopathies ou encore dysfonctionnement rénal. Le diagnostic biologique repose dans un premier temps sur l'évaluation des lactates et des pyruvates sanguins, des lactates dans le LCR, des acides aminés plasmatiques (42, 44). Des explorations plus poussées (comme la réalisation d'un cycle redox, des dosages de lactatémie après l'effort ou encore un dosage de la carnitine...) peuvent être nécessaires. L'électromyogramme et l'imagerie cérébrale peuvent orienter le diagnostic. Le diagnostic de certitude peut être fait par biopsie musculaire (visualisation de ragged-red fibers (RRF)) mais surtout par étude de l'activité enzymatique des complexes de la chaîne respiratoire.

c) Convulsions fébriles :

Une corrélation positive entre exposition périnatale aux antirétroviraux et convulsions fébriles a été décrite dans le cadre de l'EPF (45).

d) Risque cancérigène :

Nous avons vu précédemment que les inhibiteurs nucléosidiques pouvaient interagir avec l'ADN polymérase cellulaire. Ils peuvent donc ainsi s'intégrer à l'ADN nucléaire. Cela a d'ailleurs été montré chez des fœtus de singe après exposition à l'AZT seule ou en association

au 3TC. Il apparaît aussi un raccourcissement des télomères dans la plupart des tissus après exposition à la bithérapie AZT + 3TC (46). L'augmentation de production de radicaux libres par la mitochondrie sous l'effet de ses inhibiteurs pourrait aussi être à l'origine d'une dégradation de l'ADN nucléaire (41). Tous ces phénomènes pourraient participer à l'oncogénèse d'où la mise en place d'un observatoire de surveillance (au sein de l'EPF) de l'apparition de cancers chez les enfants exposés aux antirétroviraux en période périnatale.

D. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

Sensibilisés par cette littérature et alertés par l'évolution neurologique anormale de quelques enfants suivis à Nantes, nous nous sommes alors intéressés de plus près à ces enfants, nés de mères infectées mais non infectés eux-mêmes, qui ont présenté des anomalies cliniques et notamment neurologiques sans origine évidente en essayant d'individualiser des facteurs de risques.

Ce travail consistait donc à faire le point sur la situation nantaise des 5 dernières années concernant la transmission mère-enfant du VIH en s'attachant plus particulièrement aux éventuels effets indésirables de l'exposition périnatale aux antirétroviraux chez les enfants non infectés.

Notre but était donc d'une part d'évaluer l'importance et les facteurs de risques de survenue d'anomalies neurologiques et métaboliques chez les enfants non infectés et d'autre part de faire une description des cohortes maternelle et infantile ainsi que des mesures de prévention materno-fœtale de transmission du VIH.

II.METHODES

A. DESCRIPTION DE L'ETUDE :

Nous avons donc mené une étude rétrospective concernant les suivis de grossesse et les enfants nés entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2005 de mères infectées par le VIH et suivis au CHU de Nantes.

B. CRITERES D'INCLUSION :

Nous avons inclus dans ce travail tous les dossiers des enfants nés, durant la période concernée, de mère infectée par le VIH, que la séropositivité maternelle ait été découverte avant la grossesse, pendant la grossesse ou dans les jours suivant l'accouchement. Nous avons inclus les enfants nés à Nantes ainsi que ceux nés dans les hôpitaux avoisinants et secondairement suivis à Nantes. Le refus de l'Enquête Périnatale Française n'était pas un critère d'exclusion dans la mesure où les parents avaient accepté un suivi régulier de leur enfant en dehors de cette enquête.

C. RECUEIL DES DONNEES :

Pour chaque dossier, nous avons recueilli des informations concernant la mère (données démographiques, statut virologique et thérapeutique, antécédents obstétricaux, comorbidité) le suivi de la grossesse (régularité du suivi, traitement antirétroviral en cours de grossesse, pathologies gravidiques), la naissance (mode d'accouchement, traitement per-partum, terme, complications à la naissance, mensurations de naissance) et le suivi clinique et biologique de l'enfant lui-même (examens cliniques à la naissance, 15 jours, 1, 3, 6 mois, 1, 2, 3, 4 et 5 ans, données virologiques, immunologiques, hématologiques et métaboliques jusqu'à 2 ans).

Ces données ont été recueillies de juin à août 2006. Les formulaires de recueil sont joints en annexes (annexe 1).

D. ANALYSE DES DONNEES :

1. Description épidémiologique :

Nous avons décrit les cohortes des mères et des enfants à l'aide de calculs de moyennes et d'écarts types, de médianes ou de pourcentages.

2. Analyse des facteurs de risques :

Afin d'étudier les facteurs de risques d'anomalies neurologiques chez les enfants non infectés, nous nous sommes posé les questions suivantes :

- **La présence d'anomalies neurologiques est-elle associée aux anomalies métaboliques (hyperlactatémie) à 1, 3 ou 6 mois ?** Nous avons alors comparé les lactatémies des enfants ayant présenté des anomalies neurologiques durables et celles des enfants sans anomalie neurologique.
- **Les anomalies neurologiques sont-elles liées à la durée d'exposition aux antirétroviraux in utero ?** Nous avons alors comparé les durées d'exposition des enfants ayant présenté des anomalies neurologiques durables et celles des enfants sans anomalie neurologique.
- **Les anomalies neurologiques sont-elles liées à l'intensité du traitement antirétroviral reçu en cours de grossesse ?** Nous avons alors comparé les pourcentages de thérapies antirétrovirales intensives reçues en cours de grossesse pour les enfants ayant présenté des anomalies neurologiques durables et chez les enfants sans anomalie neurologique.

Pour l'étude des facteurs de risques d'anomalies métaboliques, nous avons de la même façon cherché à répondre aux questions suivantes :

- **Les anomalies métaboliques sont-elles liées à la durée d'exposition aux antirétroviraux in utero ?** Nous avons alors recherché une corrélation entre ces 2 données.
- **Les anomalies métaboliques sont-elles liées à l'intensité du traitement antirétroviral reçu en cours de grossesse ?** Nous avons alors comparé les lactatémies selon le type de traitement reçu en cours de grossesse (mono ou bithérapie vs HAART).

Nous avons choisi comme définition d'anomalie métabolique, la présence d'une lactatémie supérieure à 2,5mmol/L, la norme haute du laboratoire étant 2mmol/L.

3. Analyse statistique

Pour les comparaisons de valeurs quantitatives, nous avons utilisé des tests non paramétriques en raison de la petite taille de certains échantillons ou de leur distribution non normale (tests de Mann-Whitney ou de Kruskal Wallis). Nous avons comparé les pourcentages par test du chi 2 avec correction de Yates. Un p inférieur à 0,05 était considéré comme significatif. Nous avons utilisé le logiciel Graphpad Prism 4 (Graphpad software) et Epi info 6 (CDC Atlanta).

III. RESULTATS

A. NOMBRE DE DOSSIERS INCLUS :

81 grossesses ont été étudiées dont 3 grossesses gémellaires et une interruption thérapeutique de grossesse à 22 semaines d'aménorrhée pour H.E.L.L.P. syndrome. 75 femmes infectées ont été incluses dans l'étude, 4 ont eu deux grossesses simples, 1 a eu 2 grossesses simples et une grossesse gémellaire pendant la période étudiée. Trois femmes ont été dépistées positives pour le VIH en post-partum immédiat, leurs bébés ont été inclus dans l'étude car ils ont reçu un traitement antirétroviral en période néonatale. La répartition des dossiers inclus est représentée sur la figure 3.

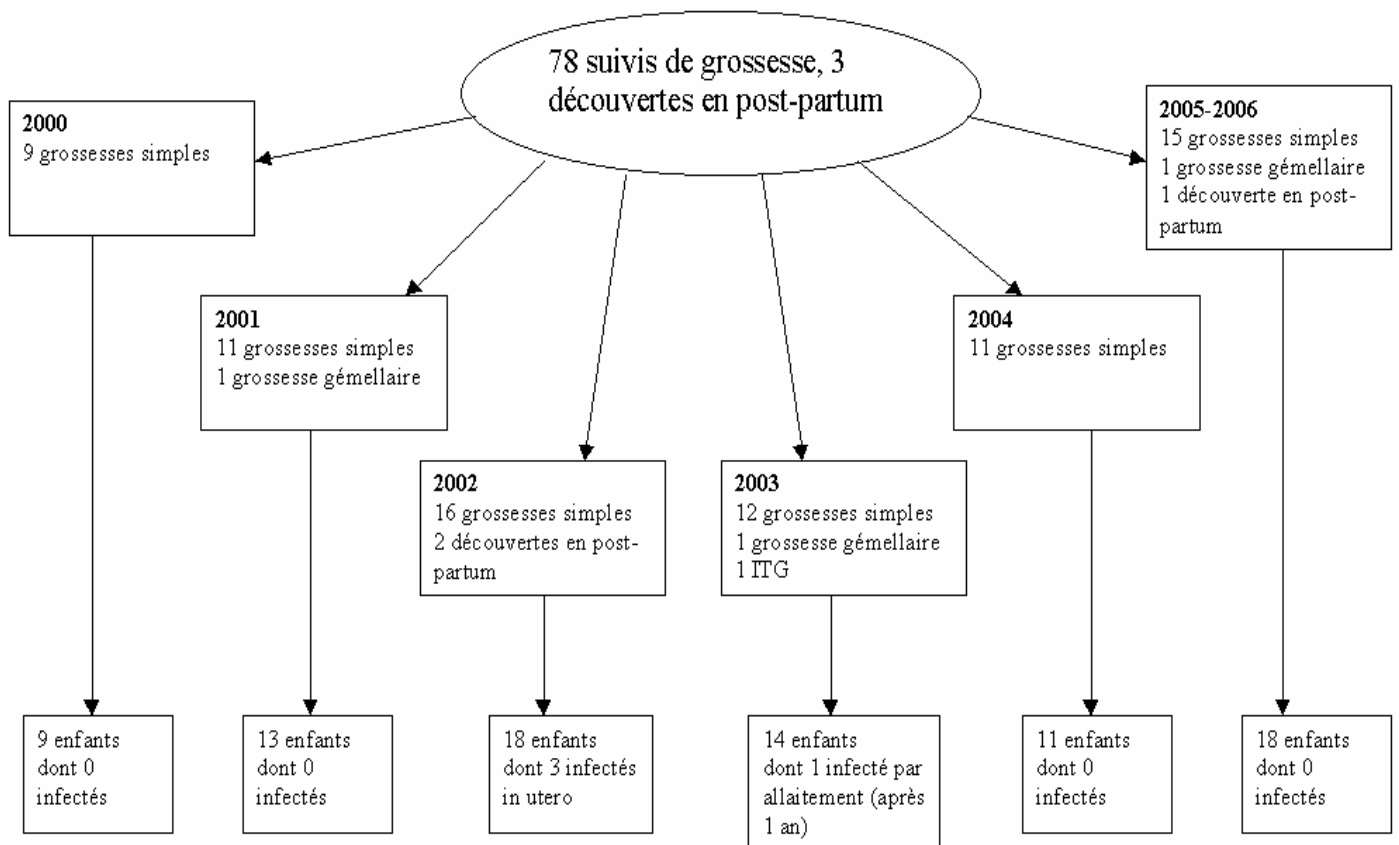


Figure 3 : organigramme de la répartition des patients inclus dans l'étude.

B. COHORTE MATERNELLE :

1. Démographie :

L'âge moyen en début de grossesse était de $29,7 \pm 5,4$ ans. L'âge moyen des primigestes était de $29,6 \pm 5,3$ ans ce qui correspond à celui de la population générale (29,4 ans en 2000 et 29,7 ans en 2005 (données INSEE)). 54% (40/75) étaient originaires d'Afrique sub-saharienne, 4% d'Europe de l'Est.

2. Statut V.I.H :

Pour 30,7 % (23) des femmes incluses (n=75) la séropositivité a été découverte en cours de grossesse. 3 femmes ont été dépistées en post-partum immédiat (4%). Une mère était infectée par le VIH 2, les 74 autres étaient infectées par le VIH 1. Pour les femmes dont la séropositivité était connue avant la grossesse (n=49), 53 % étaient sous traitement antirétroviral au moment de la conception. Le taux de CD4 en début de grossesse des femmes séropositives connues était de $27 \pm 9,5$ % soit $430 \pm 180/\text{mm}^3$ en valeur absolue. 60 % de ces femmes avaient des charges virales positives avec une moyenne à $3,8 \pm 0,9 \log_{10}$ copies/ml. Concernant les femmes traitées avant la grossesse (n=26), 14 avaient des charges virales négatives en début de grossesse et la moyenne de la charge virale pour les autres était de $3,4 \pm 0,9 \log_{10}$ copies/ml. Le taux moyen des lymphocytes CD4 pour les femmes traitées était de $25\% \pm 10\%$ soit $423 \pm 172/\text{mm}^3$ en valeur absolue.

Pour les femmes dépistées positives en cours ou au décours immédiat de la grossesse (n=26), 12,5% étaient au stade A1 de la classification CDC (annexe 2) ; 71% au stade A2, 12,5% au stade A3 et 4% au stade B3. Concernant les femmes connues séropositives avant la grossesse (n=55), 14,5% étaient au stade A1 ; 51% au stade A2 ; 16% au stade A3 ; 13% au stade B2 ; 3,5% au stade B3 et 2% au stade C2 (stade SIDA).

3. Traitement antirétroviral reçu avant la grossesse :

53% des mères déjà suivies recevaient un traitement antirétroviral avant le début de la grossesse (dans les 3 mois précédant la grossesse). Les différents types de traitements (dernier traitement reçu) en fonction des années sont représentés sur la figure 4. Nous n'avons pas représenté sur ce graphique les traitements pris de façon temporaire lors d'une grossesse antérieure. 88% des femmes déjà traitées avant le début de la grossesse étaient sous HAART. La durée médiane de traitement avant la grossesse était de 3,9 ans (0,1-14).

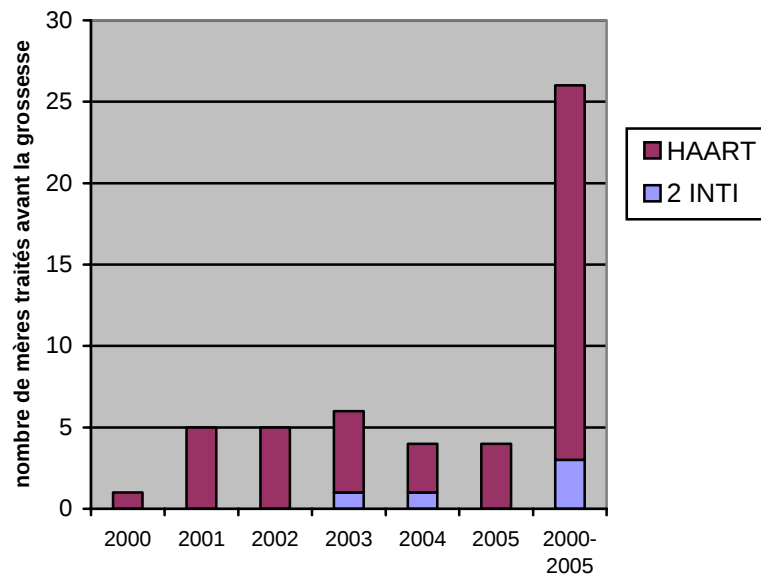


Figure 4 : histogrammes représentant le nombre de femmes recevant un traitement antirétroviral avant la grossesse (dernier traitement reçu dans les 3 mois précédents) ainsi que le type de traitement reçu avant la grossesse. Ces traitements ne prennent pas en compte les traitements pris lors d'une grossesse antérieure.

4. Comorbidité :

3 femmes étaient co-infectées par le virus de l'hépatite C (PCR positive) et 2 avec le virus de l'hépatite B (hépatite B chronique inactive).

Un tabagisme actif était renseigné pour 12,5 % des grossesses.

Une mère était sous traitement substitutif (subutex).

5 avaient des condylomatoses du col dont 3 avec dysplasies ayant nécessité une conisation.

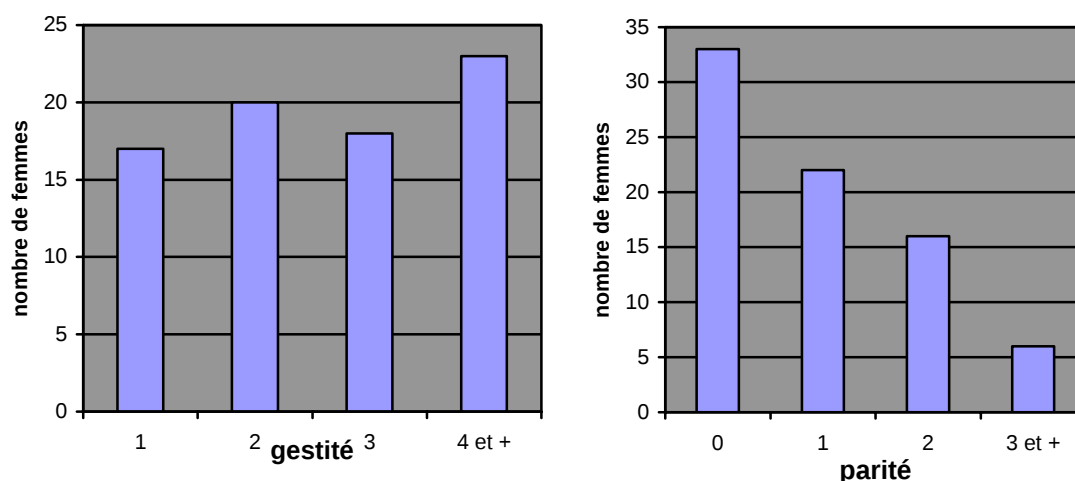
2 mères souffraient d'une drépanocytose mineure (hétérozygote).

2 femmes présentaient des troubles de la coagulation avec un déficit en protéine S et des antécédents de thrombophlébite profonde pour une, et un déficit en facteur V pour l'autre.

Enfin une femme avait des antécédents de purpura thrombopénique auto-immun et de glomérulopathie.

5. Antécédents obstétricaux :

Si on considère toutes les grossesses incluses (n=81), 21% étaient primigestes, 41% des femmes étaient nullipares, près de 30% en étaient à leur 4^{ème} grossesse ou plus (figure 5).



Figures 5 : histogrammes représentant la répartition des femmes incluses en fonction de leur gestité (nombre de grossesses y compris la grossesse actuelle) (a) et de leur parité (nombre d'enfants nés avant la grossesse actuelle) (b)

C. SUIVIS DE GROSSESSE :

a

1. Régularité du suivi :

2 femmes séropositives connues n'ont pas fait suivre leur grossesse, 2 autres ont eu un suivi irrégulier. Les autres femmes étaient suivies de façon conjointe par un médecin du CISH et par un obstétricien, à raison d'une fois par mois.

b

2. Traitement antirétroviral en cours de grossesse :

Sur les 81 grossesses incluses, 6 femmes (soit 7,4%) n'ont reçu aucun traitement en cours de grossesse : 1 a refusé le traitement, 3 ignoraient leur séropositivité, une n'a pas été suivie et une a accouché prématurément à 31,5 SA avant le début du traitement.

a) Date de début

La figure 6 représente la répartition des traitements en cours de grossesse en fonction de leur date de début et selon les années. On constate 2 pics de fréquence à 0 et 32 SA avec des effectifs respectifs à 23 et 17. Les 23 traitements correspondant à la date de 0 SA représentent en réalité les traitements déjà en cours avant la grossesse.

Lorsque le traitement avait été débuté en cours de grossesse, la date médiane de début était de 28,8 SA (12-41) toutes années confondues. Enfin on ne note pas de différences significatives entre les dates médianes de début de traitement selon les années (Kruskall-Wallis $p=0,13$).

Parmi les 51 traitements antirétroviraux débutés en cours de grossesse, l'indication était la prévention de la transmission mère-enfant dans 54,9% des cas.

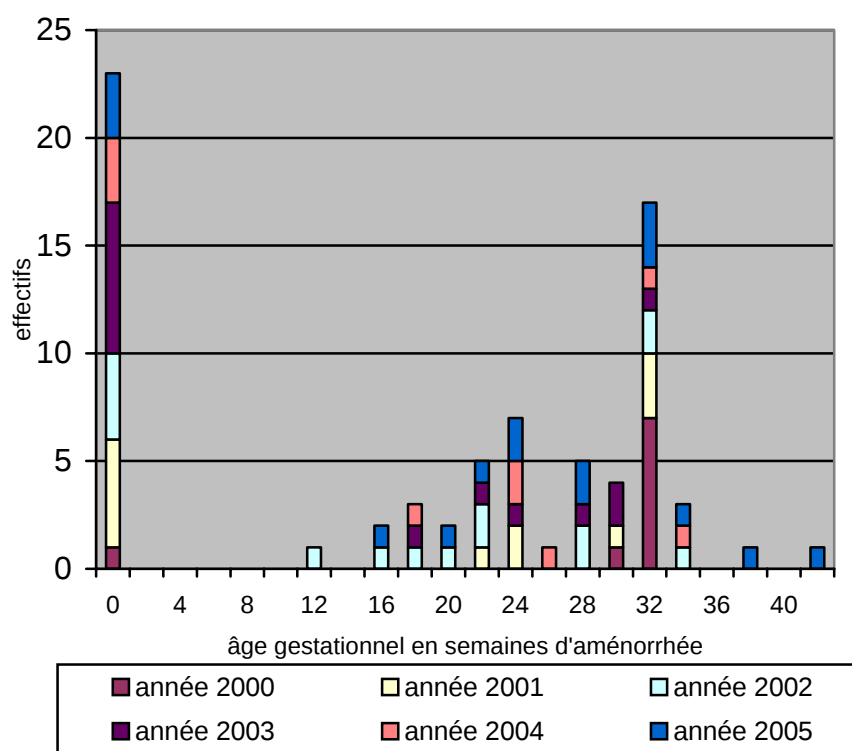


Figure 6 : Histogrammes représentant la distribution des traitements reçus en cours de grossesse selon leur date d'introduction. Ces histogrammes sont fractionnés selon les années. L'histogramme 0 correspond en réalité aux traitements déjà en cours avant la grossesse.

b) Type de traitement :

3 des 26 femmes qui étaient sous traitement antirétroviral dans les 3 mois précédant la grossesse avaient arrêté leur traitement de leur propre initiative avant le début de celle-ci. 10 des 23 traitements en cours ont été modifiés en cours de grossesse, 4 pour remplacer le d4T par de l’AZT, 1 pour remplacer l’efavirenz par la névirapine et 5 pour renforcement thérapeutique (ajout d’inhibiteur de protéase ou d’inhibiteur non nucléosidique).

L’ensemble des traitements reçus en cours de grossesse est représenté sur la figure 7. On remarque que sur les 5 années, 72% (54/76) des femmes traitées était sous HAART. Ce pourcentage est allé croissant au cours des années (11,1% en 2000 contre 83,3% en 2005).

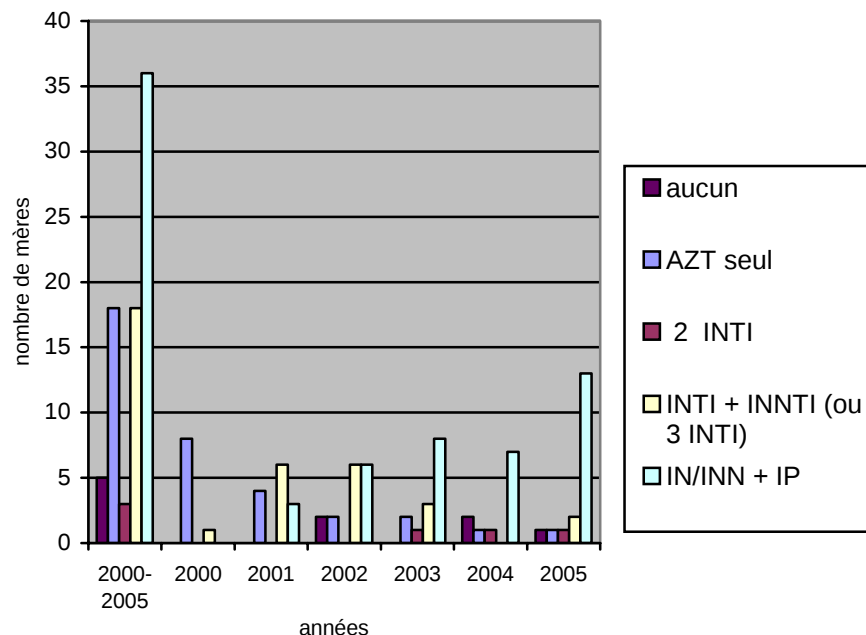


Figure 7 : histogrammes représentant l’ensemble des traitements antirétroviraux reçus en cours de grossesse selon les années. Cette figure prend en compte les traitements débutés avant la grossesse et poursuivis ou modifiés ainsi que les traitements débutés en cours de grossesse. Dans tous les cas nous avons pris en compte le dernier traitement reçu avant l’accouchement. Les différents traitements sont répartis ainsi : AZT seul, 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs nucléosidiques associé à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou association de 3 inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs nucléosidiques (± inhibiteur non nucléosidique) associés à un inhibiteur de la protéase.

La figure 8 représente les types de traitements débutés en cours de grossesse selon les années, il apparaît là encore que la monothérapie fait place à la multithérapie au cours des années. On remarque donc une tendance à l'intensification du traitement antirétroviral au cours des années.

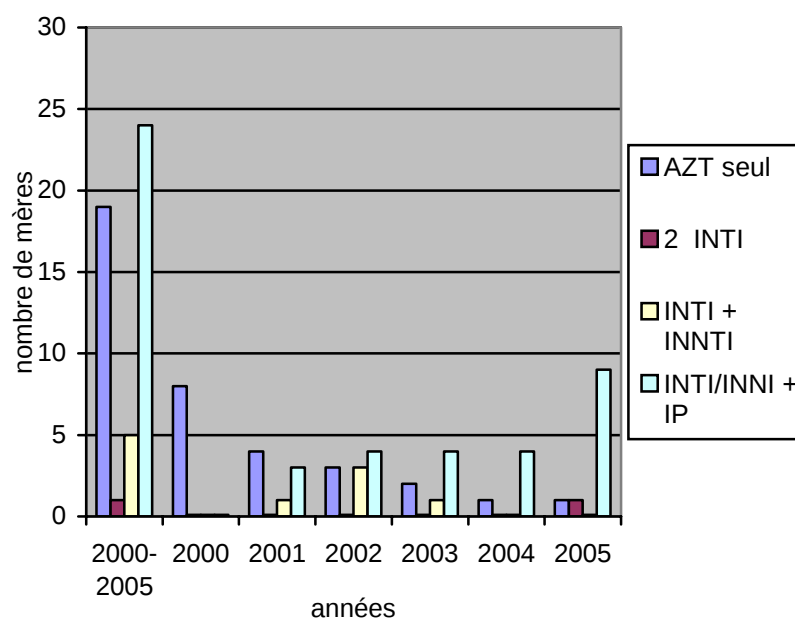


Figure 8 : Histogrammes représentant les effectifs de chaque type de traitements débutés en cours de grossesse selon les années. Ces traitements sont répartis selon les mêmes classes que pour la figure 7.

Si nous considérons maintenant uniquement les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), la figure 9 nous montre la proportion de chaque association d'INTI dans les traitements reçus en cours de grossesse. Ainsi une seule patiente n'a pas reçu d'AZT en cours de grossesse (en 2004). Les 2 principaux INTI reçus sont l'AZT et le 3TC de plus en plus fréquemment associés au cours des années notamment lorsque le traitement est débuté en cours de grossesse (figure 10).

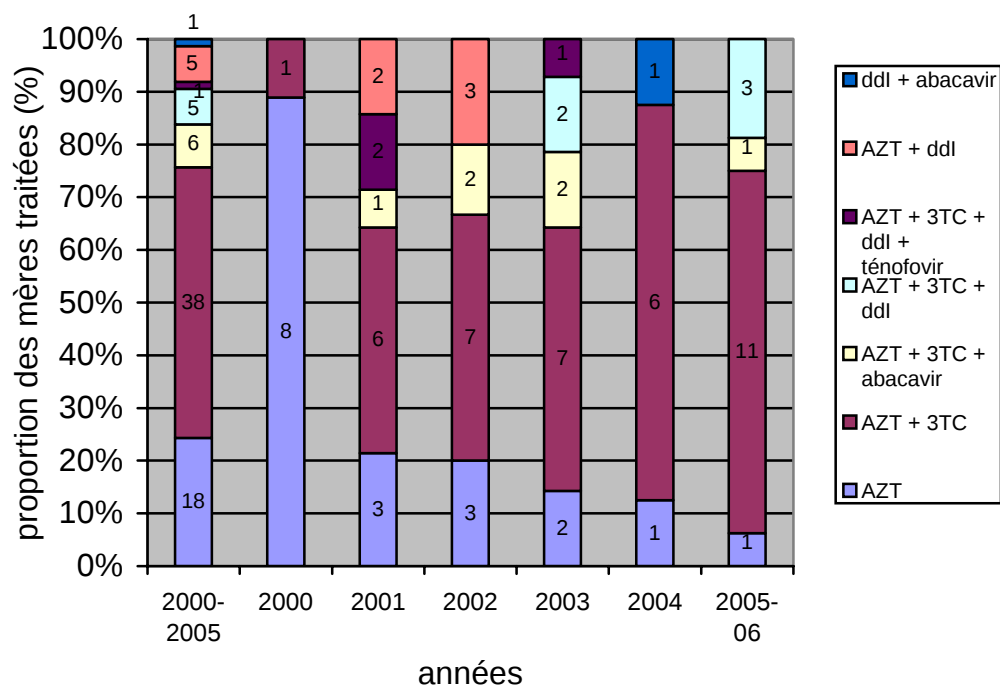


Figure 9 : Histogrammes de répartition des différentes associations d’Inhibiteurs Nucléosidiques dans les traitements reçus en cours de grossesse (débutés avant ou pendant la grossesse) selon les années. Nous n’avons pris en compte ici que le dernier traitement reçu avant l’accouchement. Les chiffres écrits dans les histogrammes représentent les effectifs.

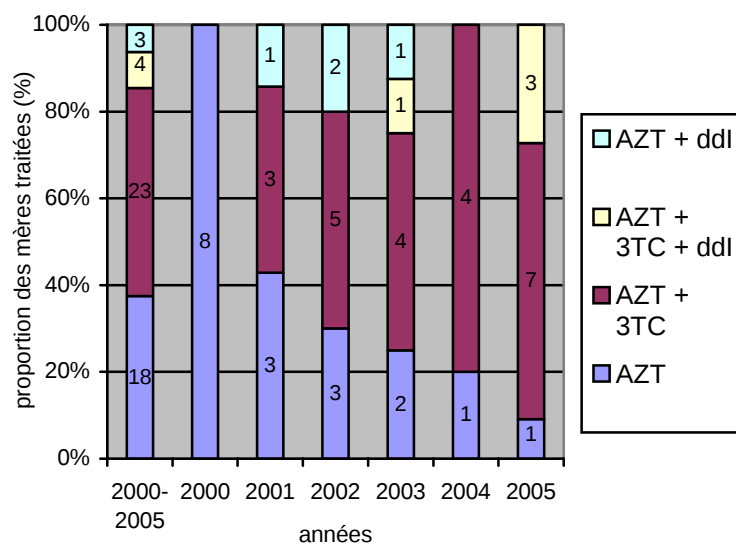
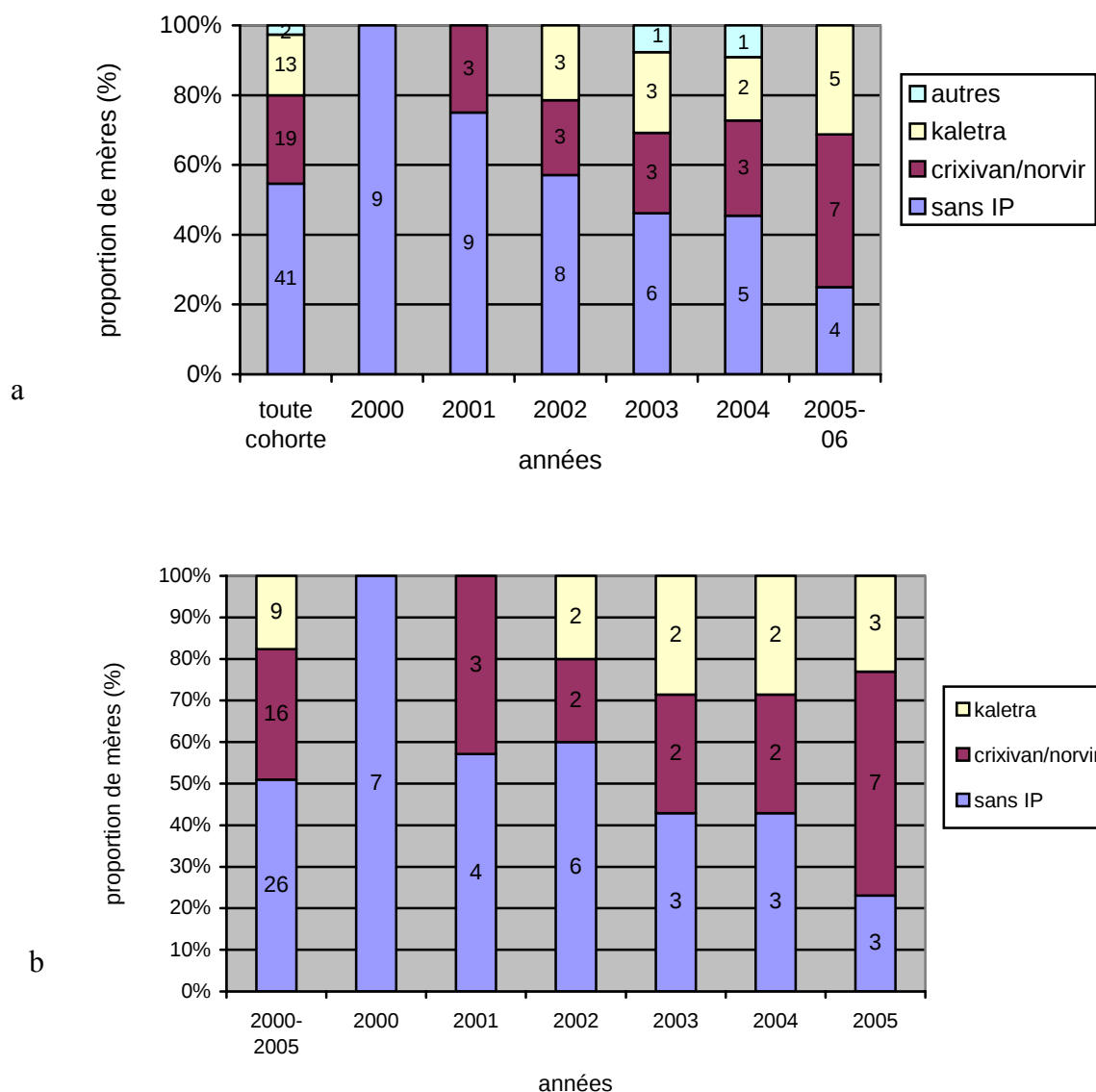


Figure 10 : Histogrammes de répartition des différents Inhibiteurs Nucléosidiques (seuls ou en association) dans les traitements débutés en cours de grossesse selon les années. Nous n’avons pris en compte ici que le dernier traitement reçu avant l’accouchement. Les chiffres écrits dans les histogrammes représentent les effectifs.

On note également une augmentation de la prescription des inhibiteurs de protéase au cours du temps (figures 11a et 11b). Les IP prescrits en cours de grossesse étaient l'indinavir et le lopinavir (boostés par le ritonavir). Les autres IP reçus en cours de grossesse étaient le nelfinavir pour une patiente et le saquinavir associé au lopinavir pour une autre. Dans les 2 cas ces IP avaient été débutés avant la grossesse.



Figures 11 : Histogrammes de répartition des inhibiteurs de protéases dans les traitements reçus en cours de grossesse (débutés avant ou pendant la grossesse) (a) ou uniquement débutés en cours de grossesse (b) selon les années. Nous n'avons pris en compte ici que le dernier traitement reçu avant l'accouchement. Les chiffres écrits dans les histogrammes représentent les effectifs.

Quant aux inhibiteurs non nucléosidiques, leur administration en cours de grossesse est décroissante avec les années (figure 12).

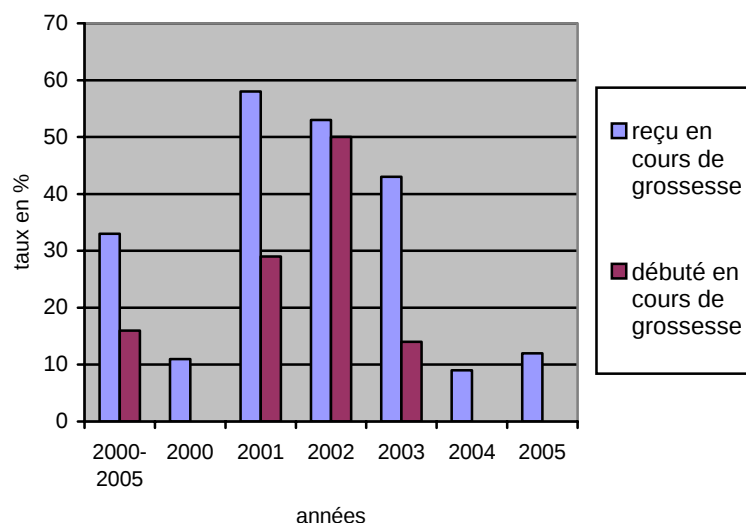


Figure 12 : Histogrammes représentant les taux de névirapine reçue en cours de grossesse (ensemble des traitements débutés avant ou pendant la grossesse) (bleu) ou prescrite à l'occasion de la grossesse (violet). Ici encore nous avons considéré le dernier traitement reçu avant l'accouchement.

c) Durée de traitement :

La durée médiane du traitement en cours de grossesse pour toute la cohorte était de 14,4 SA (0-41). Les durées d'exposition aux antirétroviraux in utero ne varient pas significativement selon les années.

d) Tolérance :

6 femmes ont présenté des effets secondaires du traitement obligeant l'arrêt de la molécule incriminée. Une femme a présenté une anémie sous AZT (7g/dL) ; 2 des troubles digestifs sévères sous lopinavir/ritonavir. Enfin 3 autres patientes ont dû arrêter l'indinavir : 1 pour douleurs abdominales avec augmentation de l'amylasémie, 1 pour coliques néphrétiques rebelles et une pour myalgie intense.

1 cas de cytolyse modérée (<10 fois la normale) ainsi que 2 cas de cholestase spontanément régressive ont été rapportés. 13 femmes étaient anémiées avec une hémoglobine entre 8 et 10g/dL ne mettant pas en cause la poursuite du traitement par AZT.

Aucun cas d'acidose lactique en cours de grossesse n'a été suspecté ni documenté.

3. Grossesses pathologiques :

a) Toxémie gravidique :

6,2 % des femmes sur les 81 grossesses étudiées ont présenté une toxémie gravidique aboutissant pour 4 des 5 grossesses concernées à une césarienne en urgence avant terme et à un déclenchement à terme pour une autre. Trois de ces femmes étaient primigestes ce qui représente 5,9% des femmes primigestes et deux étaient multigestes ce qui représente 6,3% des femmes multigestes. L'âge médian de ces femmes était de 35 ans (31-37). 4 de ces femmes étaient sous trithérapie (2 sous INTI + INNTI et 2 sous INTI+ IP) et une sous AZT seule. Deux avaient un tabagisme actif au cours de leur grossesse dont une avait en plus un déficit en protéine S.

Une femme a fait un HELLP syndrome nécessitant une interruption thérapeutique de grossesse à 22 SA, cette femme était âgée de 36 ans et était sous trithérapie (2 INTI + 1 INNTI) avant le début de sa grossesse.

b) Diabète gestationnel et intolérance au glucose :

3 femmes ont eu des perturbations de la régulation glycémique en cours de grossesse : 2 ont fait une intolérance au glucose et une un diabète gestationnel. Aucune n'a nécessité une insulinothérapie. Ces trois femmes étaient sous thérapie antirétrovirale intensive associant 2 ou 3 INTI et un IP.

c) Menace d'accouchement prématuré :

12 femmes se sont mis en travail avant terme, parmi elles 11 ont accouché prématurément.

d) Chorioamniotite :

Une femme a été traitée 7 jours par ceftriaxone dont 2 jours de bithérapie par amiklin pour suspicion de chorioamniotite.

4. Autres pathologies en cours de grossesse :

a) Toxoplasmose :

Une réactivation de la toxoplasmose a été suspectée pour une des femmes qui a alors reçu un traitement par rovamycine jusqu'à la fin de sa grossesse. La surveillance échographique n'a décelé aucune atteinte fœtale.

b) Herpès génital :

Une femme a fait une primo infection à HSV2 en cours de grossesse ayant nécessité un traitement IV par acyclovir.

c) Infection bactérienne :

2 femmes ont été hospitalisées pour pneumopathie «communautaire», une pour pyélonéphrite à *E.coli*.

D. NAISSANCES :

1. Modes d'accouchement :

La figure 13 représente les modes d'accouchement initialement prévus et les modes d'accouchement effectifs en fonction des années. On remarque alors que si les accouchements par voie basse sont de plus en plus autorisés au cours des années (0% (n=9) en 2000 contre 53% (n=17) en 2005 soit $p=0,02$), les naissances par césarienne restent majoritaires avec une augmentation des césariennes « non programmées ». Les causes des césariennes non programmées sont représentées sur la figure 14. Ainsi, sur les 19 accouchements par voie basse prévus, 9 ont finalement nécessité une césarienne : 1 pour terme dépassé, 1 pour siège et 7 en urgence pour toxémie (1), stagnation de la dilatation (3) ou anomalie du rythme cardiaque fœtal. Parmi les 47 césariennes programmées à terme, 4 accouchements ont eu lieu par voie basse (travail trop avancé au moment de l'arrivée à la maternité), 4 ont été réalisées en urgence avant terme : 2 pour toxémie gravidique, 1 pour altération du rythme cardiaque fœtal et 1 pour diminution des mouvements actifs fœtaux suite à un traumatisme abdominal. Sur les 14 grossesses dont le mode d'accouchement prévu n'était pas renseigné, 2 ont eu lieu par voie basse (découverte de la séropositivité en post-partum), les autres naissances ont eu lieu par césarienne avant le terme (avant que le mode d'accouchement n'ait été décidé).

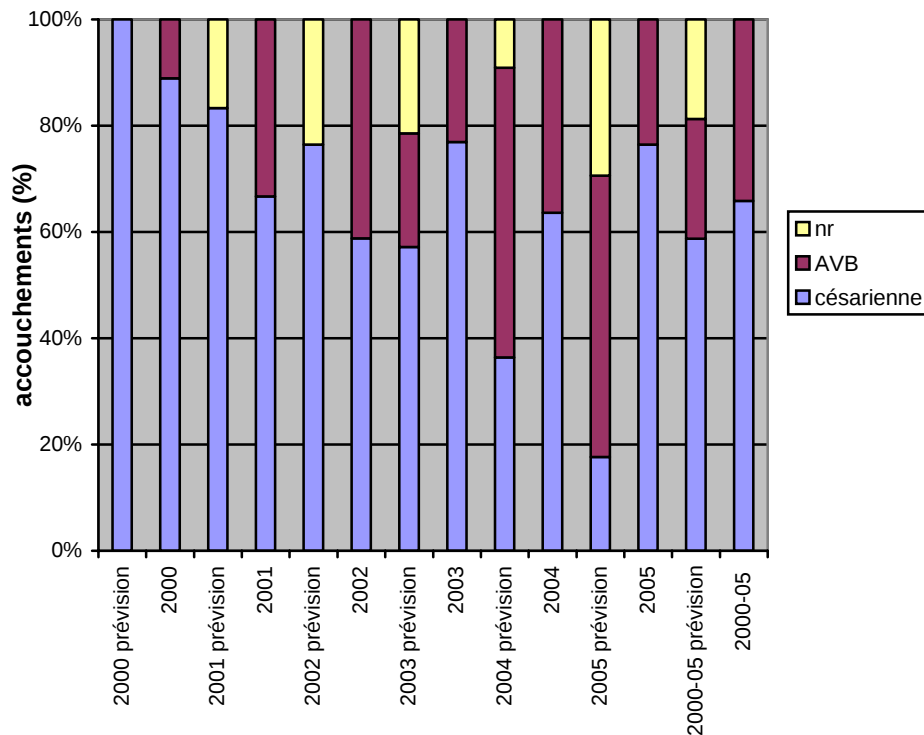


Figure 13 : Histogrammes représentant pour chaque année, les taux de modes d'accouchement prévus (« année » prévision) et les taux de modes d'accouchement réels (année).

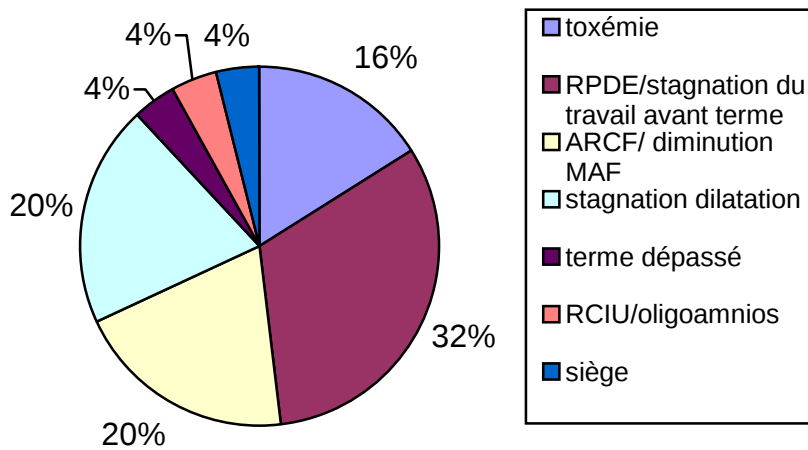


Figure 14 : répartition des causes de césarienne non programmée.

2. Statut immuno-virologique à l'accouchement :

48 mères soit 59,3% avaient une charge virale négative à l'accouchement, 6 n'avaient pas de charge virale renseignée et 27 avaient une charge virale positive avec une moyenne à $3,1 \pm 1 \log_{10}$ copies/ml. Le taux moyen de CD4 à l'accouchement était de $31\% \pm 11\%$ soit $506 \pm 225/\text{mm}^3$.

3. Traitement antirétroviral per-partum

Une perfusion d'AZT a été administrée à la mère en per-partum dans 83,5% des cas (n=79), dans 3,8 % des cas la naissance a eu lieu moins de 4 h après le début de la perfusion, 8,9% ont reçu une dose de névirapine en complément de la perfusion d'AZT, 6,3% n'ont reçu aucun traitement per partum et l'administration d'un traitement en perpartum n'est pas renseignée dans 1,3% des cas.

4. Souffrance fœtale aiguë et adaptation à la vie extra-utérine :

6 enfants sont nés avec des scores d' Apgar à 1 minute inférieurs à 5. Parmi eux 4 ont récupéré des scores d'Apgar entre 8 et 10 à 10 minutes de vie, 1 enfant extrême prématuré a été intubé avant 10 minutes de vie. 3 de ces enfants étaient nés avant 32 semaines d'aménorrhée, 1 avait une malformation cardiaque, pour les 2 autres, il n'y a pas d'explication évidente à cette mauvaise adaptation. Un autre enfant qui avait présenté des anomalies du rythme cardiaque avant la naissance est né à 39 SA avec un score d'Apgar à 9 à 1 minute et a fait un arrêt cardio-respiratoire secondaire de cause inexpliquée.

5. Nouveau-nés :

83 enfants ont été inclus, leur répartition en fonction de leur année de naissance est représentée sur la figure 3. Le sexe ratio était de 0,9. Le terme médian était de 38 semaines d'aménorrhée (26-42). 22 bébés (soit 26,8%) sont nés prématurément avec 15 prématurés (entre 32 et 37 semaines d'aménorrhée), 6 grands prématurés (de 28 à 32 semaines d'aménorrhée) et 1 extrême prématuré (moins de 28 semaines d'aménorrhée) né à 26 SA. Les causes de prématurité sont représentées dans la figure 15. La moitié de ces prématurités étaient consenties, elles ont été « provoquées » devant des signes de souffrance fœtale (diminution des mouvements actifs ou retard de croissance) dans 9% des cas (n=83), devant une pathologie maternelle menaçante (toxémie gravidique) dans 18,3% des cas ou bien devant une rupture de la poche des eaux prématurée dans 22,7% des cas. L'autre moitié est le fait de mise en travail spontanée avant terme.

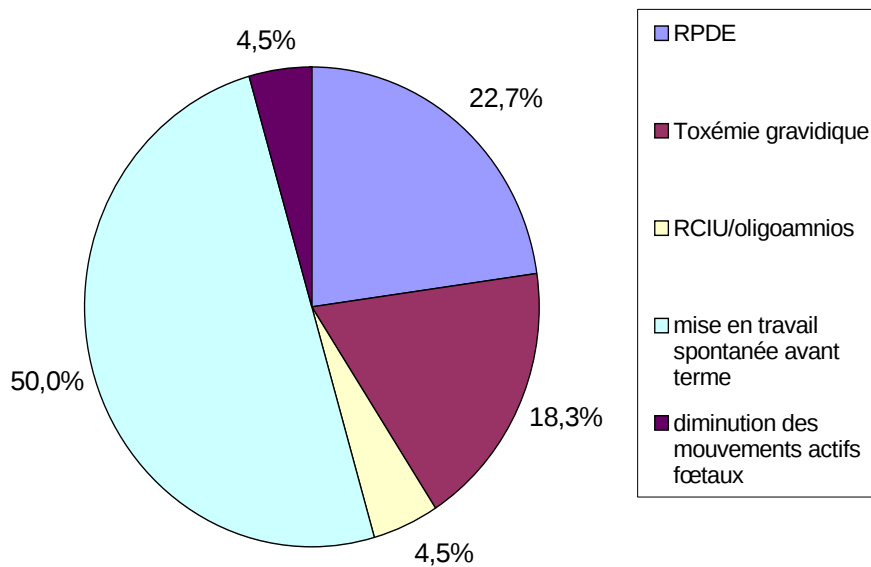


Figure 15 : répartition des causes de prématurité.

6. Mensurations de naissance :

Si on exclut les prématurés, les poids, taille et périmètre crânien à la naissance étaient respectivement de $3200 \pm 400\text{g}$ (50^{ème} percentile) / $49 \pm 2\text{cm}$ (50^{ème} percentile) / $34,3 \pm 1,4\text{ cm}$ (25^{ème} percentile) pour les garçons et $3000 \pm 400\text{g}$ (50^{ème} percentile) / $48 \pm 2\text{ cm}$ (25^{ème} percentile) / $34 \pm 1,2\text{ cm}$ (25^{ème} percentile) pour les filles.

Le suivi échographique avait permis de détecter 4 RCIU de cause vasculaire, 3 enfants sont nés prématurément (2 césariennes en urgence pour toxémie et une mise en travail spontanée avant terme), tous étaient hypotrophes à la naissance (poids inférieur au 3^{ème} percentile). 2 autres enfants nés à terme étaient hypotrophes, un avait une trisomie 21, l'autre n'avait pas d'explication évidente à son retard de croissance.

E. SUIVI DES ENFANTS NON INFECTES :

80 des 83 enfants inclus n'ont pas été infectés en cours de grossesse ou lors de l'accouchement (bilan virologique négatif à 3 mois et 6 mois).

1. Durées de suivi et perdus de vue :

Les effectifs de consultations à chaque tranche d'âge figurent dans le tableau I. 1 enfant est décédé à 6 semaines de vie, 7 ont eu un suivi interrompu avant leurs 2 ans (2 déménagements, 5 enfants non présentés par les parents à la consultation), 7 entre 2 et 3 ans et 2 après 3 ans.

	Nombre de consultations renseignées
5 ans	6
4 ans	11
3 ans	27
2 ans	50
1 an	64
6 mois	77

Tableau I : nombres de consultations renseignées à chaque tranche d'âge pour l'ensemble des enfants non infectés

2. Traitement antirétroviral de la période néonatale :

a) Modalités de traitement

88,8% des enfants (soit 71) ont reçu une monothérapie d'AZT (2mg/kg x 4 par jour pour les enfants à terme et 1,5mg/kg x 2 / jour pour les prématurés de moins de 34 SA, traitement per os sauf pour 2 enfants qui ont reçu initialement (1^{ère} semaine) un traitement intraveineux). 8,8 % (soit 7 enfants) ont reçu une bithérapie par AZT et névirapine, 2,4 % (soit 2 enfants) ont reçu une trithérapie AZT + 3TC avec une monodose de névirapine.

b) Durée de traitement :

68 soit 85 % des enfants ont été traités 6 semaines conformément aux recommandations. Un enfant a été traité moins d'une semaine, 2 entre 2 et 3 semaines et 4 ont été traités 4 semaines. Nous n'avons pas de renseignement concernant la durée du traitement pour un enfant qui a été perdu de vue avant les 6 semaines de traitement. Les causes des arrêts prématurés de traitement sont explicitées dans le paragraphe suivant.

c) Observance et tolérance du traitement en période néonatale:

10 traitements ont donc été arrêtés prématurément : 2 pour surdosage involontaire (10 fois la dose pendant 7 et 15 jours), 2 pour acidose métabolique, 1 pour hyperbilirubinémie libre persistante (123 micromoles/l à 15 jours de vie chez une prématurée à 30,3 SA), 4 pour anémie sévère inférieure à 8g/dL et un pour anémie et thrombopénie accompagnées de défaillance multiviscérale. Une cytolyse modérée (inférieure à 10 fois la normale) portant sur les ASAT a été observée chez un enfant à 1 mois de vie et a régressé spontanément sans arrêter l'AZT. D'autres enfants ont présenté des anomalies hématologiques (notamment anémie) moins sévères n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement. Concernant l'observance, hormis les 2 surdosages involontaires, il n'a pas été rapporté de problème particulier.

3. Anomalies en période néonatale :

Parmi les enfants ayant présenté des anomalies cliniques à la naissance (n=18), la moitié étaient des prématurés avec des symptômes pouvant être rapportés pour partie à leur prématurité.

a) Nouveau-nés prématurés :

5 d'entre eux ont présenté une détresse respiratoire (3 retards de résorption (après naissance par césarienne) et 2 maladies des membranes hyalines), un autre a fait des malaises sur une anémie nécessitant une transfusion (mais pas l'arrêt de l'AZT) et un dernier grand prématuré a fait une infection à *Clostridium perfringens* avec rectorragies.

Cependant 2 cas ont plus particulièrement attiré notre attention et figurent dans le tableau II. Ainsi un nouveau-né à 34,5 SA (cas n°1) de sexe féminin issu d'une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique a présenté en période néonatale un syndrome pyramidal régressif avec une IRM cérébrale et une biologie normales. L'examen clinique à 1 mois était normal mais on retrouvait une spasticité des membres inférieurs à 3 et 6 mois non typique

pour des prématurés à ce terme. Le bilan neuropsychologique à 5 ans retrouvait une motricité normale mais des troubles du langage nécessitant une surveillance.

Un enfant de sexe masculin né à 33,7 SA (cas n°2) a présenté à 3 semaines de vie des symptômes inhabituels à type d'hypotonie et de détresse respiratoire dans un contexte d'acidose métabolique avec des lactates à 3,3 mmol/L, des bicarbonates à 18,6 mmol/L, une fonction rénale conservée et une leucopénie avec neutropénie à 700/mm³ et une anémie à 8,4g/dL. Une échographie transfontanellaire a retrouvé une petite zone hyperéchogène fronto-pariétale droite. Sa mère avait été traitée durant toute la grossesse par AZT, 3TC et névirapine et l'enfant était traité depuis la naissance par zidovudine sirop à doses adaptées. Ce tableau a motivé l'arrêt de l'AZT, l'amélioration clinique a alors été favorable en 2 semaines et n'a pas nécessité d'investigations métaboliques plus poussées. Par la suite, l'examen du 3^{ème} mois retrouvait des trémulations importantes sans autre anomalie notamment neurologique. L'examen des 2 ans retrouvait des troubles de la marche non précisés et le bilan neuropsychologique demandé à 3 ans retrouvait un développement dysharmonieux avec un bon développement moteur mais un retard de langage. Le bilan à 4 ans était normal. Sur le plan biologique les lactates restaient élevés à 3 et 6 mois (3 et 2,6 mmol/L), le bilan hépatique, les LDH, les CPK et la NFS étaient normaux tout au long du suivi.

b) Nouveaux-nés à terme :

Les 9 autres enfants étaient nés à terme. 2 ont fait des détresses respiratoires transitoires sur retard de résorption du liquide alvéolaire, 1 a fait une anémie hémolytique sur une incompatibilité érythrocytaire dans le système ABO, 1 enfant a fait un syndrome occlusif sur maladie de Hirschsprung et un autre a présenté des difficultés de prise pondérale en lien avec une succion inefficace sans autre anomalie neurologique. Trois autres enfants ont présenté des symptômes inexpliqués que nous avons détaillés dans le tableau II.

Un nouveau-né de sexe masculin né par voie basse à presque 39 SA (cas n°3) avait une prise pondérale médiocre ce qui a motivé la réalisation d'un ionogramme sanguin à 10 jours de vie. Celui-ci a alors objectivé une hyponatrémie à 129 mmol/L et une hyperkaliémie à 5,9 mmol/L. La clairance de la créatinine était normale. L'aldostéronémie et le dosage de la rénine plasmatique étaient augmentés. L'échographie abdomino-rénale était normale. Les LDH et les CPK étaient normales, nous n'avons malheureusement pas de dosages de lactates en période néonatale. Le traitement par zidovudine en sirop débuté à la naissance a alors été interrompu. Sur le plan clinique la prise de poids à 1 mois était correcte mais on notait une hypotonie axiale non retrouvée aux 3 et 6^{ème} mois. Sur le plan métabolique, l'hyperkaliémie

persistait sur le bilan à 15 jours de vie avec une normalisation de la natrémie. Les lactates étaient élevés à 15 jours à 3 mmol/L et continuaient à augmenter à 6,4 mmol/L à 1 mois. Nous ne disposons pas de dosages de lactates pour les 3 mois. Les LDH et les CPK sont restés normaux à 15 jours et 1 mois. Devant l'amélioration clinique spontanée, aucun bilan métabolique plus précis n'a été réalisé. La mère avait été traitée par AZT, 3TC, indinavir et ritonavir pendant 7 semaines.

Un autre enfant de sexe masculin né à 38,7 SA par césarienne programmée (cas n°4) avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine, a présenté des hypoglycémies avec trémulations sans notion de diabète gestationnel chez la mère ni de macrosomie ou d'hypotrophie. Par ailleurs le pH au cordon était de 6,98 sans notion de souffrance fœtale aiguë. Ces hypoglycémies ont régressé en moins d'une semaine. Aucune autre anomalie clinique n'a été décelée au cours du suivi. Sur le plan métabolique, les lactates étaient élevés à 2,7 mmol/L à la naissance et à 1 mois, non renseignés à 3 et 6 mois et subnormaux à 1 an (2,4 pour une normale à 2 mmol/L). L'enfant a été traité 6 semaines par AZT en sirop et la mère a été traitée en cours de grossesse par de l'AZT en monothérapie à partir de 32 SA.

Une enfant né à 38,7 SA (cas n°5) par césarienne programmée était hypotonique à 15 jours de vie, cette hypotonie axiale persistante à 1 mois a motivé un bilan métabolique n'ayant pas retrouvé d'anomalie majeure (discrète élévation des lactates à 2,5mmol/L). Cette enfant avait eu dès les premiers jours de vie une anémie mis sur le compte d'une allo-immunisation materno-fœtale et ayant obligé à l'arrêt de l'AZT après 3 jours de traitement. L'évolution clinique et notamment neurologique de cette enfant a été parfaitement normale par la suite.

Une autre enfant (cas n°6) né à 41SA et qui avait présenté des altérations du rythme cardiaque avant la naissance a fait un arrêt cardio-respiratoire secondaire en salle de naissance. Elle alors été intubée et ventilée pendant 2 jours. Le bilan fait à la naissance retrouvait un pH au cordon à 7,23, des lactates à 2,4 mmol/L et une anémie à 8,6g/dL. L'exploration de cette anémie n'a pas retrouvé d'argument pour une anémie hémolytique immunologique ou constitutionnelle (test de Coombs négatif, électrophorèse de l'hémoglobine normale), ni pour une hémorragie notamment foeto-maternelle (test de kleihauer négatif). L'évolution clinique a été rapidement favorable. Cependant le traitement par AZT instauré à la naissance a du être arrêté au bout d'une semaine devant l'aggravation de l'anémie (transfusion) et l'apparition d'une neutropénie. L'hémoglobine restait inférieure à la normale à 10,8g/dL à 1 et 3 mois sans symptomatologie. La suite du suivi n'a décelé aucune anomalie clinique ni biologique.

La mère avait été traitée en cours de grossesse pendant 14 semaines par AZT, 3TC, indinavir et ritonavir.

Un dernier enfant a fait une défaillance multi-viscérale échappant à tout recours thérapeutique et est décédé à 6 semaines de vie. Ce petit garçon était né à 39 semaines d'aménorrhée d'une mère âgée de 47 ans, ancienne toxicomane substituée au subutex et chez qui la séropositivité avait été découverte en cours de grossesse. Une amniocentèse avait été réalisée avant l'âge maternel et avait permis de diagnostiquer une trisomie 21. De plus, le suivi échographique avait mis en évidence une malformation cardiaque de type canal atrio-ventriculaire. La naissance a été marquée par une souffrance fœtale aiguë avec mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (score d'Apgar à 4 à 1 minute et à 8 à 10 minutes de vie). A 5 jours de vie est apparue une défaillance cardiaque avec anémie et thrombopénie sévère puis défaillance multi-viscérale motivant l'arrêt à 1 semaine de vie du traitement par AZT sirop instauré à la naissance. L'aggravation de la thrombopénie malgré l'arrêt du traitement a alors motivé une écho-doppler des vaisseaux rénaux permettant de diagnostiquer une thrombose bilatérale des veines rénales étendue à la veine cave inférieure. L'enfant est décédé en réanimation pédiatrique à 1 mois et demi de vie.

4. Anomalies cliniques apparues après la période néonatale :

5 autres enfants non infectés ont présentés des symptômes neurologiques persistants à au moins 2 examens (tableau II).

Un de ces 2 enfants (cas n°7) est né à 34,5 SA par césarienne sans aucune anomalie en période néonatale. Elle a présenté à 3 mois des troubles du tonus périphérique associé à une hyperlactatémie évoquant une cytopathie mitochondriale et motivant la mise sous L-carnitine pendant 4 mois ainsi qu'une prise en charge neurologique et de rééducation par kinésithérapie (CAMPS). Devant l'amélioration clinique rapide et la normalisation des lactates à 6 mois aucun examen de certitude n'a été fait (pas de biopsie musculaire). L'examen des 1 an retrouvait cependant une petite spasticité des membres inférieurs et une lactatémie à 3,3mmol/L justifiant la poursuite d'un suivi neurologique régulier.

Une autre petite fille (cas n°8) était née à 34,5 SA par césarienne en urgence pour pré-éclampsie sans souffrance fœtale aiguë mais avec une hypotrophie. Le suivi clinique n'a pas décelé d'anomalies jusqu'au 4 ans de l'enfant où la réalisation d'un bilan neuropsychologique systématique a permis de mettre en évidence une incoordination oculomotrice. Un avis spécialisé a alors été demandé auprès d'une neuropédiatre qui a diagnostiqué des myotonies

pouvant entrer dans le cadre d'une cytopathie mitochondriale. Les lactates et pyruvate sanguins étaient normaux ainsi que les CPK mais un EMG a permis de renforcer cette hypothèse et des explorations complémentaires (biopsie musculaire) sont en attente.

Une autre enfant née à 38 SA (cas n°9) a présenté des troubles du comportement à type d'hyperactivité rapportés lors des examens des 2 et 3 ans ainsi que par les parents. L'examen neuropsychologique fait à 4 ans était cependant normal.

Enfin un diagnostic de syndrome autistique a été fait à 3 ans devant la majoration de troubles du langage et de l'interaction détectés dès 2 ans. Cette enfant avait eu une hyperlactatémie supérieure à 3 jusqu'à 6 mois, normalisée à 1 an puis à nouveau élevée à 2ans (cas n°10). Cette enfant était née à terme par césarienne programmée. Elle avait été traitée en période néonatale par 6 semaines d'AZT seul et la mère avait été traitée par HAART à partir de 12 SA.

Donc 10 enfants ont présenté des anomalies cliniques non rattachées à une cause évidente. Parmi ces 10 enfants, 8 (soit 10% (3,4%-16,6%) avec un intervalle de confiance à 95%) ont présenté des symptômes d'ordre neurologique et 6 avaient des troubles métaboliques (hyperlactatémie) concomitants et/ou persistants 1 à plusieurs mois (cas n°2, 3, 4, 6, 7,10). Le diagnostic de cytopathie mitochondriale a été évoqué pour 2 fillettes et pour un nouveau-né sans diagnostic de certitude (amélioration rapide pour 2 enfants (dont 1 mis sous L-carnitine), bilan en cours pour l'autre). Une de ces 3 enfants n'avait pas de perturbation métabolique apparente sur son bilan biologique mais des symptômes cliniques et des explorations fonctionnelles compatibles (cas n°8).

Année de naissance	sexe	Terme en semaines d'aménorrhée	Mode de naissance	Traitement maternel en cours de grossesse	Traitement en période néonatale	Début des anomalies cliniques	Anomalies biologiques	Evolution clinique
Cas n°1	F	34,5	Césarienne (grossesse gémellaire)	AZT pendant 2 semaines	AZT sirop pendant 6 semaines	Période néonatale : syndrome pyramidal régressif avec IRM normale	Non	Spasticité des membres inférieurs à 3 et 6 mois. Bilan neuropsychologique à 5 ans : motricité normale, troubles du langage.
Cas n°2	M	33,7	Césarienne sur RCIU et oligoamnios	AZT, 3TC et Viramune pendant toute la grossesse	AZT sirop arrêté au bout de 3 semaines	A 22 jours de vie détresse respiratoire et hypotonie, hyperéchogénicité frontopariétale droite à l'ETD	Acidose métabolique avec hyperlactatémie à 3,3mmol/L, anémie à 8,4g/dL et neutropénie à 700/mm3	Régression de l'hypotonie, tonus normal à 3 mois mais trémulations fréquentes isolées, examens normaux à 6 et 12 mois, troubles de la marche à 2 ans, bilan neuropsychologique dysharmonieux à 3 ans (motricité normale mais trouble du langage), bilan normal à 4 ans. Hyperlactatémie (entre 2,7 et 3,1 mmol/L persistante jusqu'à 6 mois)
Cas n°3	M	39	AVB	AZT, 3TC, crixivan/norvir pendant 7 semaines	AZT arrêté au bout de 10 jours	Première semaine de vie : mauvaise prise pondérale avec hypotonie	Hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperaldostéronémie et augmentation de la rénine plasmatique et hyperlactatémie à 3mmol/L	Persistance de l'hypotonie jusqu'à 1 mois de vie puis normalisation de l'examen clinique. Normalisation du ionogramme sanguin à 1 mois mais persistance d'une hyperlactatémie à 6,4mmol/L.
Cas n°4	M	38,7	Césarienne programmée	AZT pendant 6,7 semaines	AZT pendant 6 semaines	Trémulations avec hypoglycémie à 48 heures de vie	Hypoglycémies, hyperlactatémie modérée à 2,7mmol/L, pH au cordon à 6,98	Normalisation de la glycémie en 1 semaine. Suivi clinique sans anomalies. Hyperlactatémie persistante à 1 mois de vie (2,7mmol/L).
Cas n°5	F	38,7	Césarienne programmée	AZT pendant 6,7 semaines	AZT 3 jours	Hypotonie axiale à 15 jours de vie.	Anémie à 8,3 g/dL (allo-immunisation materno-fœtale). Lactates normaux à la naissance.	Hypotonie persistante à 1 mois de vie avec hyperlactatémie modérée à 2,5mmol/L, pyruvatémie normale, CPK normaux. Régression complète des troubles neurologiques à 3 mois.

Tableau II : caractéristiques et évolution des enfants non infectés ayant présentés des anomalies cliniques

Année de naissance	Sexe	Terme en semaines d'aménorrhée	Mode de naissance	Traitement maternel en cours de grossesse	Traitement en période néonatale	Début des anomalies cliniques	Anomalies biologiques	Evolution clinique
Cas n°6	F	41	Césarienne en urgence sur ARCF	AZT, 3TC, crixivan/norvir pendant 14 semaines	AZT arrêté au bout d'une semaine	Arrêt cardio-respiratoire à quelques minutes de vie, récupération après MCE, intubation.	Anémie (8,6g/dL) à la naissance nécessitant une transfusion à 3 jours de vie (Hb=7,3g/dL). Neutropénie à 760, hyperlactatémie à 9,9mmol/L.	Evolution clinique rapidement favorable. Extubation à 2 jours de vie. Développement neurologique normal. Récidive de l'anémie à 1 mois de vie (7,8g/dL normocytaire arégénérative et bilan ferrique normal) régression progressive (10,8 à 3 mois, 11,5 à 6 mois). Hyperlactatémie à 4,8 et 3,3mmol/L à 1 et 3 mois de vie.
Cas n°7	F	34,5	Césarienne sur Rupture prématurée de la poche amniotique	AZT + 3 TC + kaletra pendant 7 semaines puis 3TC + ddI 4,5 semaines	AZT 6 semaines	Hypotonie à 3 mois	Hyperlactatémie à 6,2mmol/L à 3 mois, suspicion de cytopathie mitochondriale, lactates du LCR normaux, rapport lactate/pyruvate normal	Mise sous L-carnitine, amélioration clinique rapide. Persistance d'une discrète spasticité à l'examen des 12 mois avec une lactatémie à 2,2mmol/L à 6 mois et 3,2 à 12 mois. Pas de diagnostic de certitude devant l'amélioration clinique rapide.
Cas n°8	F	34,5	Césarienne en urgence sur toxémie gravidique	AZT, 3TC, abacavir et viramune pendant 34 semaines	AZT 4 semaines	Hypotrophie à naissance (RCIU vasculaire). Troubles de la coordination détecté à 4 ans 1/2	Anémie à 7,3g/dL en période néonatale obligeant à l'arrêt de l'AZT	Développement neurologique normal jusqu'à 4 ans 1/2 avec l'apparition de troubles du tonus à type de myotonie (neuropédiate) persistante et évoquant une cytopathie mitochondriale (lactates, pyruvate, CPK et gazométrie normaux mais aspect EEG compatible). Bilan complémentaire en attente.
Cas n°9	F	38	Césarienne programmée	AZT pendant 6 semaines	AZT 6 semaines	Troubles du comportement à 2 ans	Non	Troubles du comportement avec hyperactivité et problèmes relationnels persistants à 3 ans. Bilan neuropsychologique normal à 4 ans.
Cas n°10	F	38	Césarienne programmée	AZT, 3TC, crixivan/norvir pendant 26 semaines	AZT pendant 6 semaines	Retard de langage à 2 ans	Hyperlactatémie à 3,5 à 1 mois ; 3,4 à 3 mois et 3,1 à 2 ans	Avis spécialisés à 3 ans devant la persistance des troubles du langage et de la sociabilisation. Examen ORL normal, examen neurologique : pas d'argument pour cytopathie mitochondriale, avis psychiatrique : syndrome autistique.

Tableau II (suite et fin) : caractéristiques et évolution des enfants non infectés ayant présentés des anomalies cliniques

5. Croissance :

Les figures 16a, b, c et 17a, b, c représentent respectivement les courbes de croissance moyenne pour les poids, taille et périmètre crânien chez les garçons et les filles non infectés en excluant les prématurés. Nous remarquons alors que si les moyennes des poids à la naissance et à 1 mois sont dans les 2 sexes plutôt dans les limites inférieures de la normale, dès 3 mois il y a un « rattrapage » pondéral avec des moyennes dans les limites supérieures de la normale (courbes de croissance 1995 d'après Sempé et Pedron).

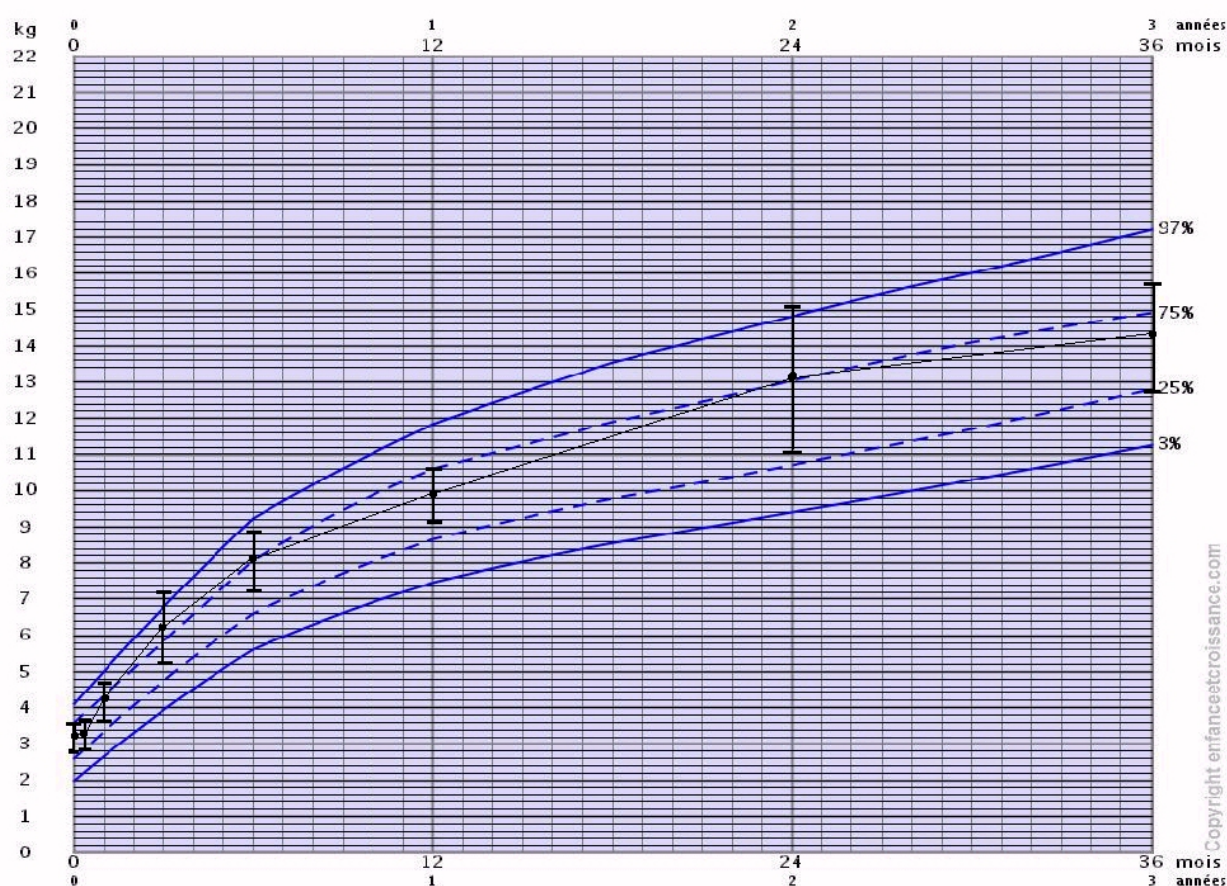


Figure 16a : courbe de poids des garçons

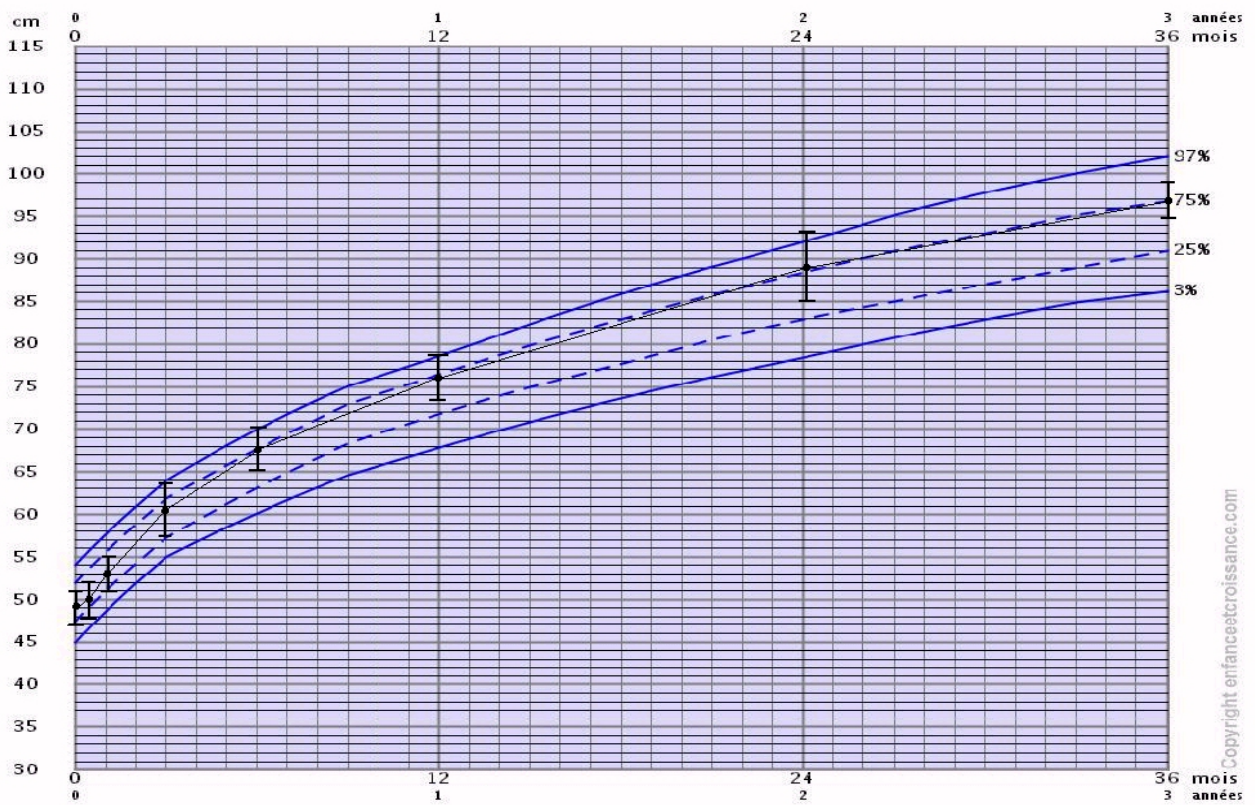


Figure 16b : courbe de taille des garçons

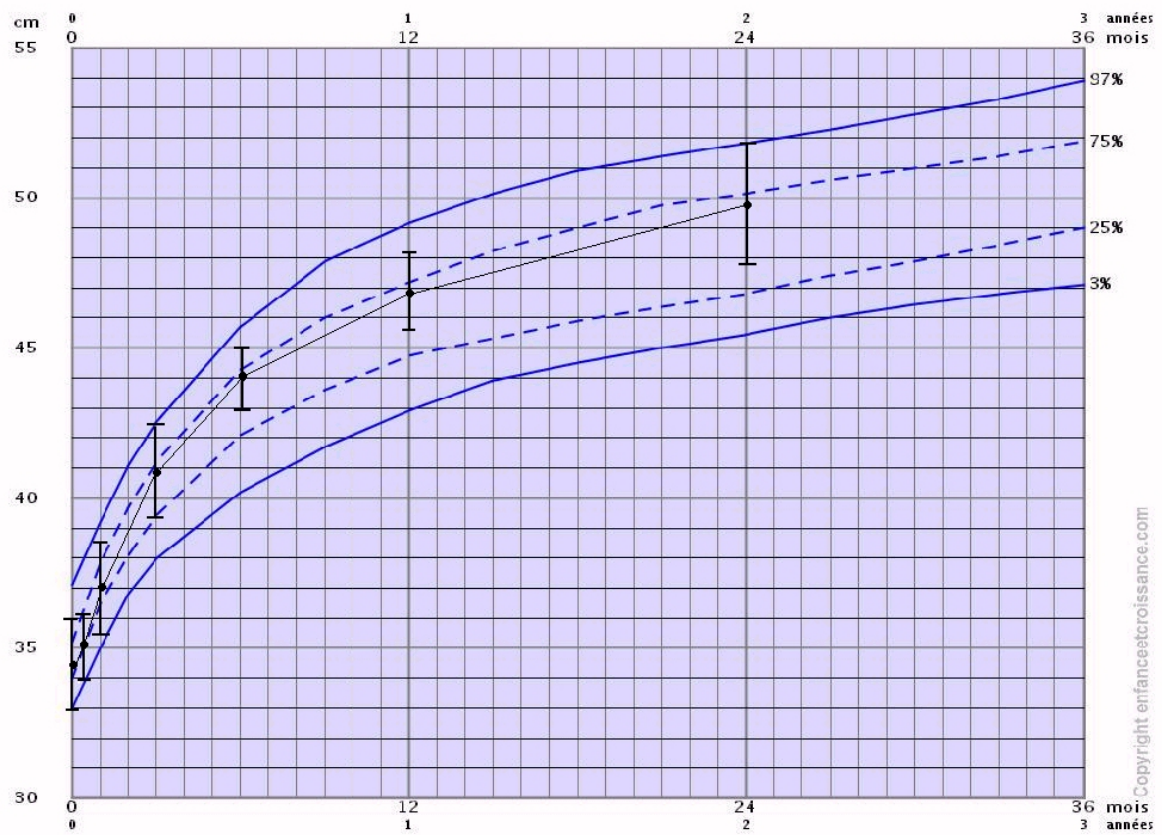


Figure 16c : courbe de périmètre crânien des garçons

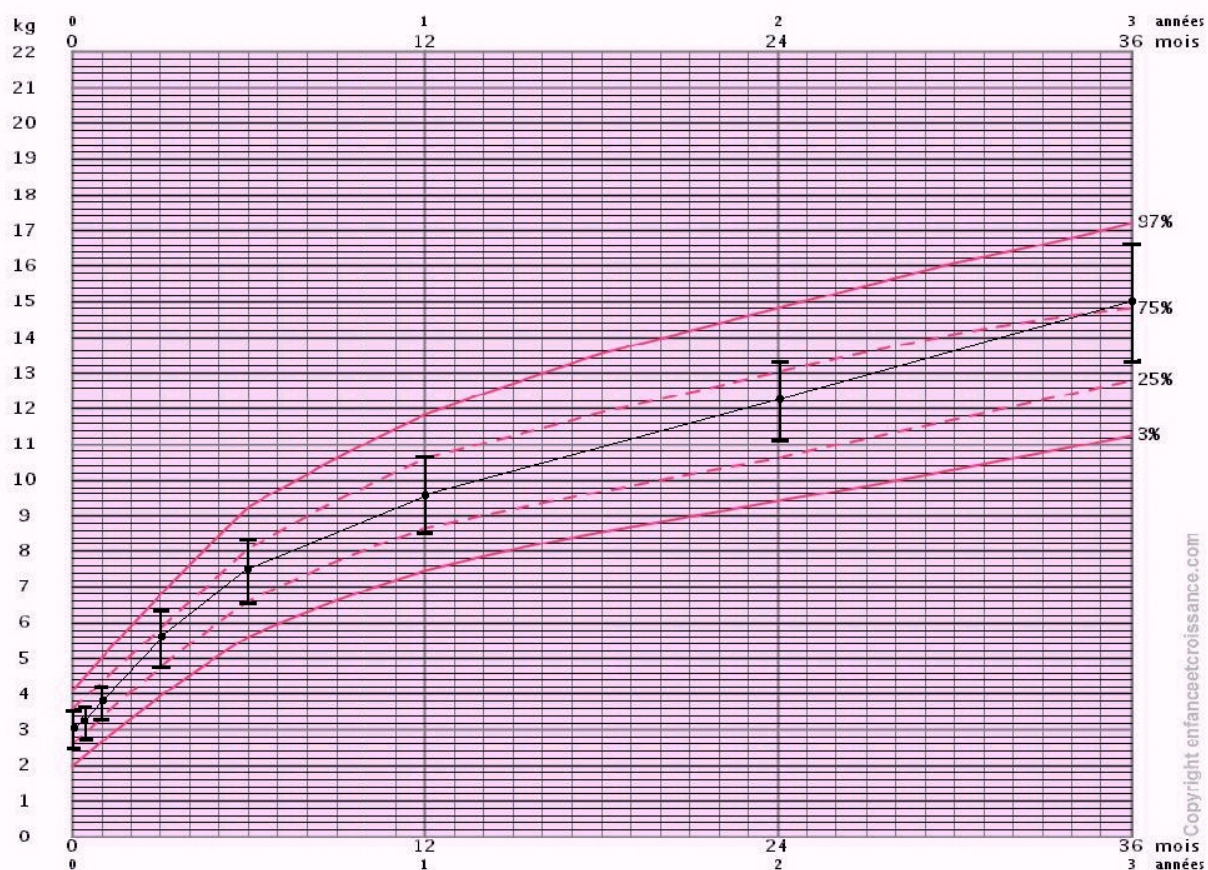


Figure 17a : courbe de poids des filles

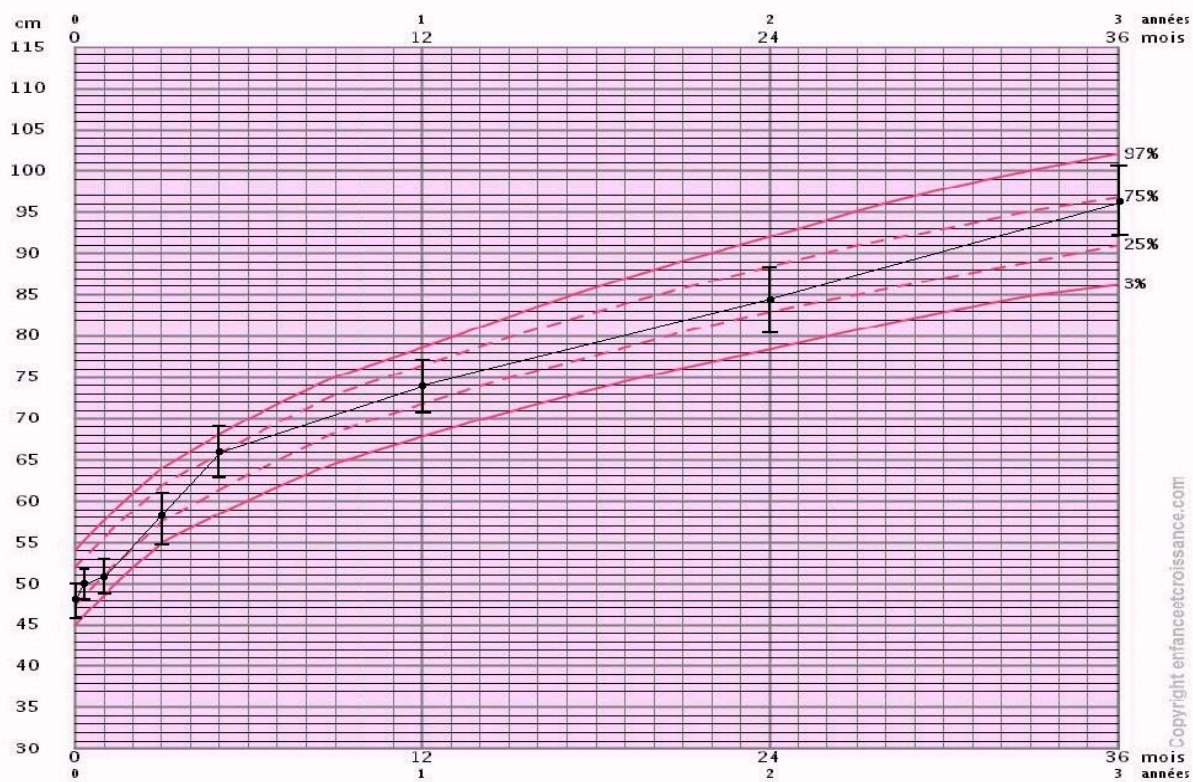


Figure 17b : courbe de taille des filles

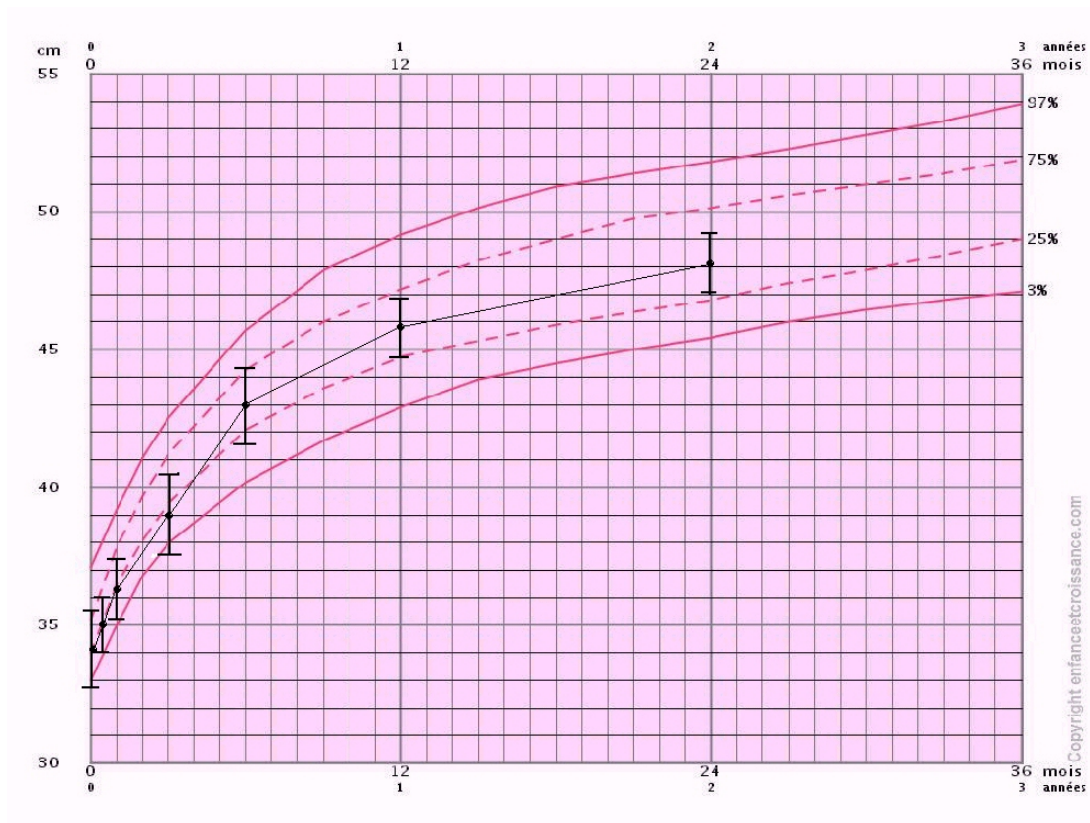


Figure 17c : courbe de périmètre crânien des filles

Figures 16 et 17 : courbes de croissance pondérale (a), staturale (b) et du périmètre crânien (c) des garçons (15) et des filles (16). Ces courbes ont été élaborées à partir des moyennes des mensurations de la cohorte des enfants non infectés en excluant les prématurés. Les barres d'erreur figurent les écarts types. Ces courbes sont les courbes réactualisées d'après Sempé et Pedron.

6. Données biologiques :

a) Hématologie :

22 enfants (soit 27,5%) étaient anémiés à la naissance ($Hb < 13,5 \text{ g/dL}$), parmi eux 6 étaient prématurés et un avait une immunisation érythrocytaire materno-fœtale. Si on ne considère que les enfants à terme ($n=58$), 25,9% étaient anémiés à la naissance sans hypotrophie, ni hémorragie materno-fœtale, ni allo-immunisation.

41,3% des enfants ($n=80$) étaient anémiés avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL à 1 mois de vie parmi eux 10 étaient prématurés (2 à moins de 32 SA et 8 entre 34 et 37 SA). Parmi les enfants non anémiés à la naissance ($n=58$), 27,6% avaient une hémoglobine inférieure à 10 g/dL à 1 mois avec des VGM tous supérieurs à 95 (anémie macrocytaire).

4 de ces enfants étaient encore anémiés avec une hémoglobine à moins de 10 g/dL à 3 mois de vie et un des 4 avait une anémie persistante à 6 mois ($9,6 \text{ g/dL}$) mais avec un profil microcytaire.

4 cas de leucopénie entre 550 et $760/\text{mm}^3$ ont été détectés au cours du suivi de ces enfants. Il s'agissait de 4 enfants nés à terme. Pour 2 enfants cette neutropénie est apparue en cours de traitement par AZT et a motivé l'arrêt du traitement pour 1, pour les 2 autres la neutropénie est apparue à 3 mois. Dans tous les cas ces neutropénies ont régressé en quelques semaines et n'ont jamais été symptomatiques.

b) Lactates :

3 enfants n'ont eu aucune lactatémie renseignée en cours de suivi. Parmi les 77 autres (qui avaient au moins une lactatémie renseignée en cours de suivi), 63 soit $81,8\% \pm 8,1\%$ (intervalle de confiance à 95%) avaient une lactatémie supérieure à $2,5 \text{ mmol/L}$ à au moins un de leur bilan. 16 enfants avaient des lactatémies renseignées à chaque bilan, 15 d'entre eux (soit $93,8 \pm 11,8\%$ (intervalle de confiance à 95%)) avaient une hyperlactatémie à au moins un de leur bilan. Si nous considérons les enfants ayant eu au moins deux dosages de lactates sériques au cours de leur suivi ($n=64$), 39% d'entre eux ont eu une hyperlactatémie supérieure à $2,5 \text{ mmol/L}$ à au moins 2 reprises.

La figure 18 représente l'évolution de la moyenne des lactates pour la cohorte des enfants non infectés. Nous avons exclu du calcul de la moyenne des lactates à la naissance les enfants ayant eu des signes de souffrance fœtale. Pour les autres moyennes nous avons pris en

compte toutes les valeurs renseignées. Nous constatons alors que cette moyenne est supérieure à 2 à la naissance, à 1, 3 et 6 mois. Cette moyenne est maximale à 1 mois avant de diminuer progressivement pour rejoindre la normale à 1 an. De même si on considère le taux d'enfants dont la lactatémie est supérieure ou égale à 3, on constate que ce taux est maximal à 1 mois ($60\% \pm 13,6\%$ (intervalle de confiance à 95%)) alors que les enfants sont encore sous AZT.

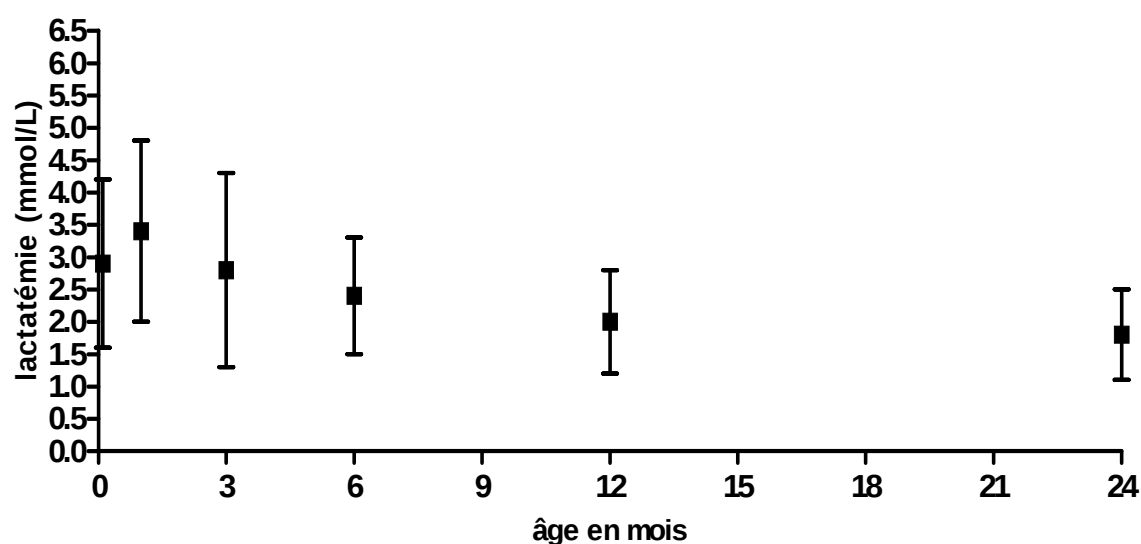


Figure 18 : points représentant les lactatémies moyennes de la cohorte. Les barres d'erreur représentent les écarts types. Le calcul des moyennes a été fait avec toutes les lactatémies renseignées à l'exclusion des lactatémies faites à la naissance chez les enfants ayant montré des signes de souffrance fœtale aiguë.

7. Facteurs de risque d'anomalies neurologiques :

Le groupe des enfants avec des anomalies neurologiques inexplicables et durables (n=8) correspond donc aux cas 1,2, 3, 5, 7, 8, 9 et 10 précédemment décrits (tableau II), le groupe des enfants sans anomalie neurologique correspond aux 71 autres (nous avons exclu l'enfant décédé en réanimation dont les perturbations cliniques et biologiques ont une origine évidente (défaillance multiviscérale sur décompensation d'une cardiopathie congénitale)).

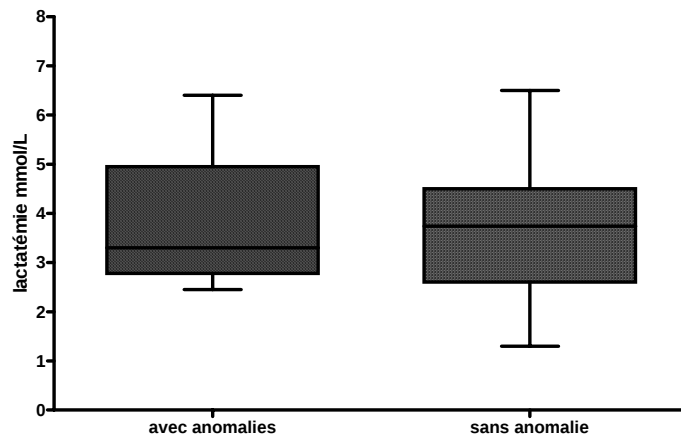
a) Relation entre anomalies neurologiques et anomalies métaboliques.

A 1 mois, 4 lactatémies étaient renseignées pour le groupe avec anomalies neurologiques et 33 pour le groupe sans anomalie neurologique (distribution normale). Leurs médianes respectives étaient de 3,3 mmol/L (2,5-6,4 mmol/L) et 3,7 mmol/L (1,3-6,5 mmol/L). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre ces 2 groupes (p=0,85). (figure 19a)

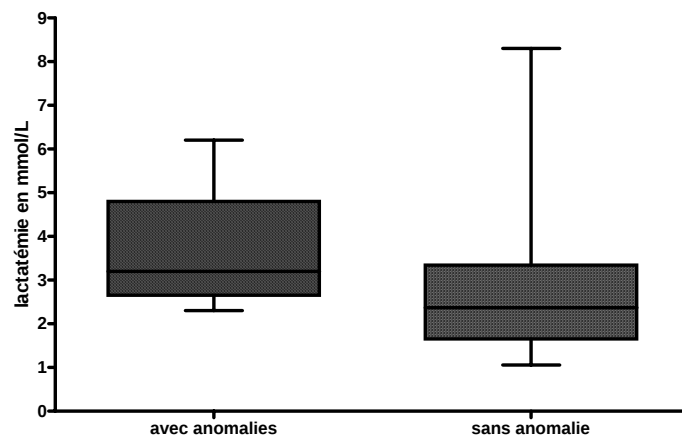
A 3 mois, 4 lactatémies étaient renseignées pour le groupe avec anomalies neurologiques et 25 pour le groupe sans anomalie neurologique (distribution anormale). Leurs médianes respectives étaient de 3,2mmol/L (2,3-6,2 mmol/L) et 2,4 mmol/L (1,1-8,3 mmol/L). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre ces 2 groupes (p=0,18). (figure 19b)

A 6 mois, 5 lactatémies étaient renseignées pour le groupe avec anomalies neurologiques et 34 pour le groupe sans anomalie neurologique (distribution normale). Leurs médianes respectives étaient de 2,2 mmol/L (1,3-3,8 mmol/L) et 2 mmol/L (0,7-4,6 mmol/L). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre ces 2 groupes (p=0,95). (figure 19c)

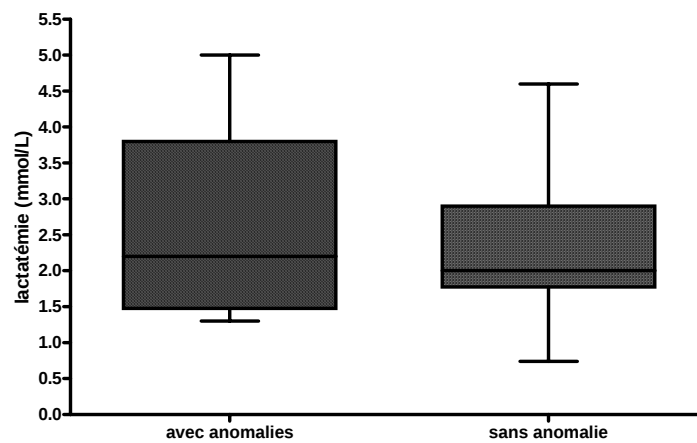
Nous n'avons donc pas mis en évidence de relation entre anomalies métaboliques (hyperlactatémie) à 1, 2 ou 3 mois et anomalies neurologiques persistantes en cours de suivi.



a



b



c

Figures 19 : boîtes à moustaches représentant les lactatémies des groupes d'enfants non infectés avec et sans anomalies neurologiques à 1 mois (a), 3 mois (b) et 6 mois(c). La barre représente la moyenne, les barres d'erreur représentent les valeurs minimales et maximales.

b) Traitement antirétroviral en cours de grossesse et devenir neurologique.

(1) Anomalies neurologiques et durée d'exposition aux antirétroviraux

Nous avons comparé les durées d'exposition aux antirétroviraux in utero des 2 groupes. Les distributions n'étaient pas normales et les durées médianes étaient respectivement de 10,1 (2-34) SA et 15 (2-41) SA. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre ces 2 groupes ($p=0,74$) (figure 20).

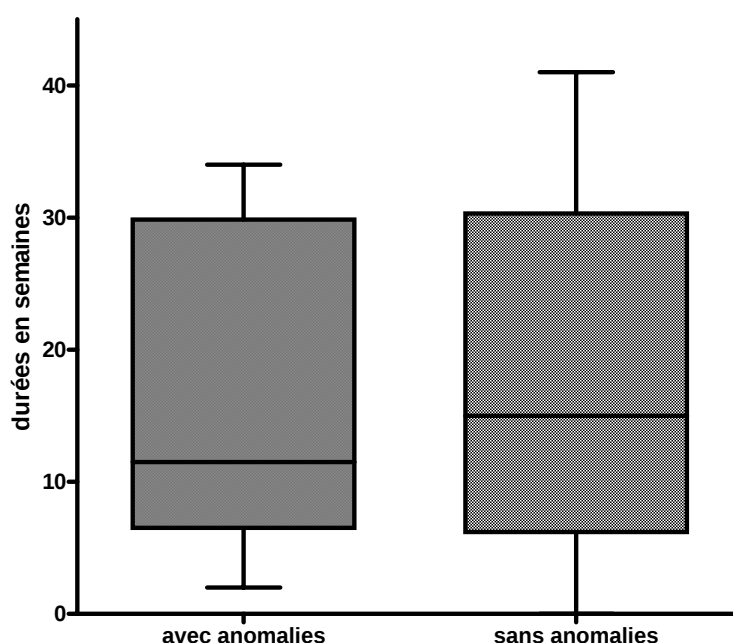


Figure 20 : durées d'exposition aux antirétroviraux in utero en fonction de la présence ou non d'anomalies neurologiques chez les enfants non infectés.

(2) Anomalies neurologiques et type de traitement antirétroviral.

Nous avons comparé les pourcentages de traitement par HAART dans les 2 groupes. Dans le groupe avec anomalies neurologiques inexplicées, 71% ($n=7$) des enfants recevaient une thérapie intensive (3 INTI, ou 2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + IP ± INNTI) contre 63% ($n=71$) dans le groupe sans anomalie, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,99$).

8. Facteurs de risque d'anomalies métaboliques :

Nous avons exclu de cette analyse l'enfant n°7 qui avait fait une cause individualisable d'anomalie métabolique (défaillance multi-viscérale)

a) *Durée du traitement antirétroviral en cours de grossesse :*

Les figures 21a, b, c, d, représentent les taux de lactates sanguins en fonction de la durée d'exposition au traitement antirétroviral in utero, à la naissance, à 1, 3 et 6 mois respectivement. Nous constatons qu'il n'y a pas de corrélation entre la durée d'exposition in utero et la lactatémie quelque soit l'âge.

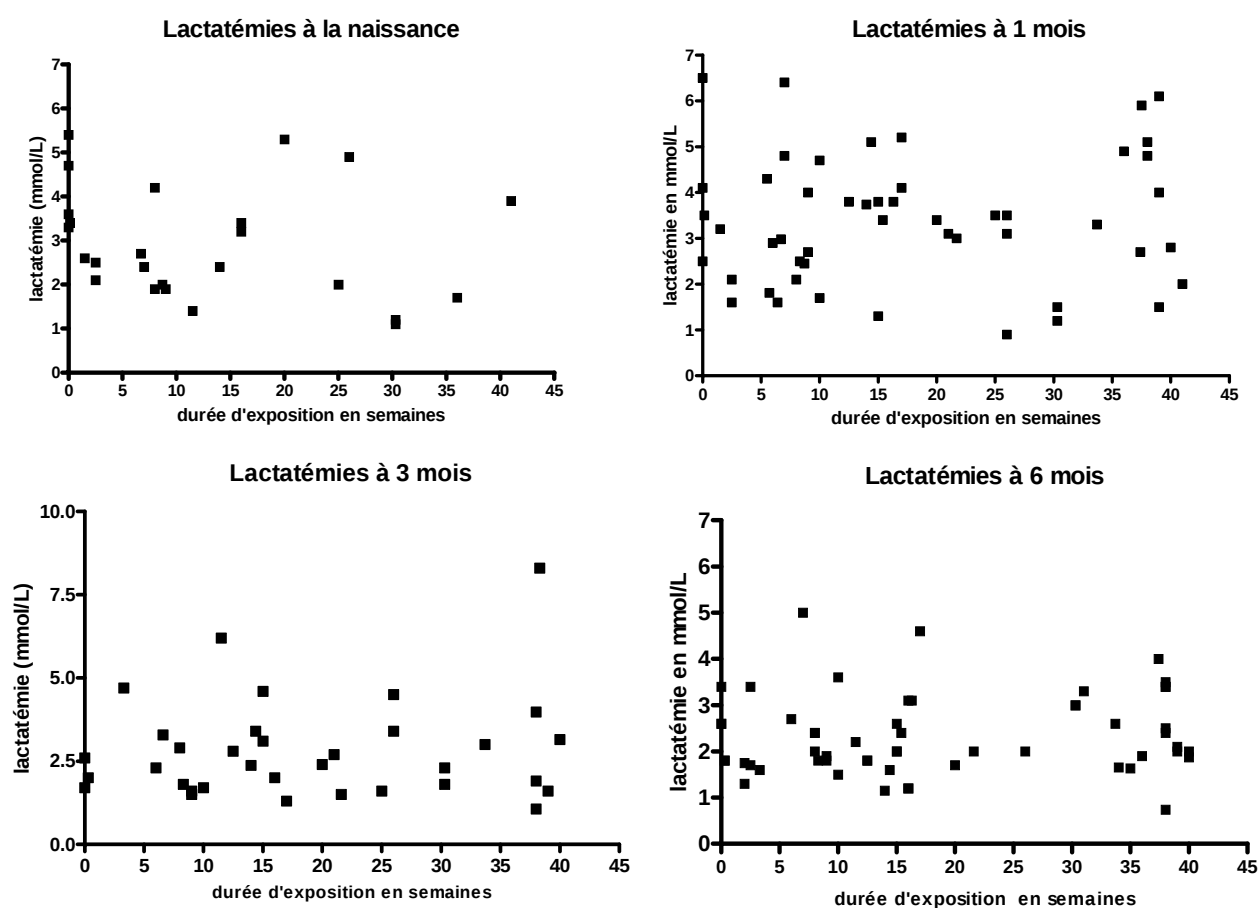


Figure 21 : lactatémies des enfants non infectés à la naissance (a), à 1 mois (b), à 3 mois (c) et à 6 mois (d) en fonction de la durée d'exposition aux antirétroviraux in utero.

a

b

b) Type de traitement antirétroviral en cours de grossesse :

A 1 mois, 9 lactatémies étaient renseignées pour le groupe traité par 1 ou 2 INTI et 43 pour celui traité par HAART (thérapie intensive). Leurs distributions étaient normales dans ces 2 groupes avec des médianes respectives de 2,5mmol/L (1,5-5,9) et 3,1mmol/L (0,7-6,4). Il n'existe pas de différence significative des lactatémies entre le groupe traité par 1 ou 2 INTI et celui traité par HAART (thérapie intensive) ($p=0,81$). (figure 22a)

A 3 mois, 6 lactatémies étaient renseignées pour le groupe traité par 1 ou 2 INTI et 15 avec une distribution anormale pour celui traité par HAART (thérapie intensive). Les médianes respectives étaient de 2,2mmol/L (1,6-4,7) et 2,4mmol/L (1,1-6,2). Il n'existe pas de différence significative des lactatémies entre le groupe et celui traité par HAART (thérapie intensive) ($p=1$) (figure 22b)

A 6 mois, 9 lactatémies (distribution normale) étaient renseignées pour le groupe traité par 1 ou 2 INTI et 36 (distribution anormale) pour celui traité par HAART (thérapie intensive). Leurs médianes respectives étaient de 1,7mmol/L (1,2-2,7) et 2,1mmol/L (0,7-5). Les lactatémies sont statistiquement différentes dans ces 2 groupes avec $p=0,017$ (figure 22c). Une thérapie antirétrovirale intensive en cours de grossesse est donc corrélée à une élévation des lactates à 6 mois.

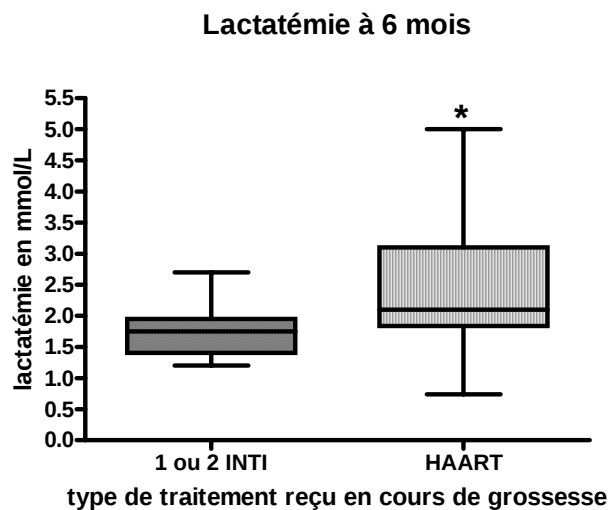
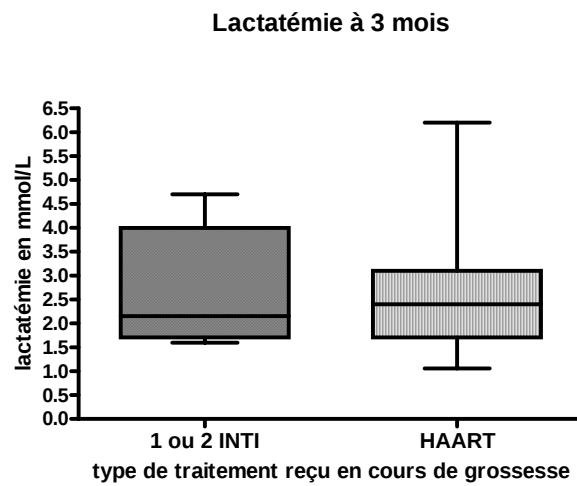
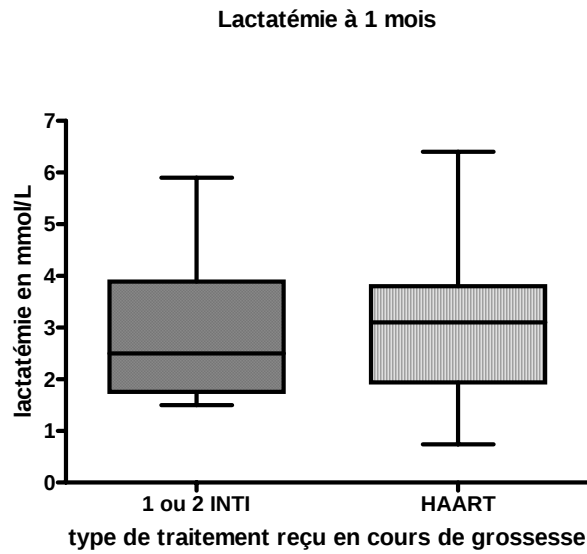


Figure 22: lactatémies des enfants non infectés à 1 mois (a), 3 mois (b) et 6 mois (c) en fonction du traitement reçu : 1 ou 2 Inhibiteur(s) Nuléosidique(s) de la Transcriptase Inverse ou une thérapie intensive (HAART). Les différences significatives sont représentées par des astérisques.

F. ENFANTS INFECTES :

Les dossiers des enfants infectés sont détaillés dans le tableau III.

1. Taux de transmission materno-fœtale :

3 enfants (2 filles et 1 garçon) ont été infectés en cours de grossesse. Ces enfants avaient des bilans virologiques (PCR, culture virale ou charge virale) positifs dès la naissance. Une enfant a été infectée entre 12 et 24 mois par allaitement maternel. Cette enfant était suivie dans la cohorte des « non infectés », le bilan des 2 ans avait alors révélé une sérologie HIV positive alors qu'elle s'était négativée à 1 an (disparition des anticorps maternels). La détection de l'ARN viral par PCR réalisée alors était elle aussi positive ainsi que la charge virale.

Le taux de transmission materno-fœtale du VIH de notre étude est donc de 3,6% (3/83). Le taux global de transmission mère-enfant (y compris par allaitement maternel) est lui de 4,8% (4/83). Le taux de transmission sous prophylaxie bien suivie (traitement en cours de grossesse et pas d'allaitement maternel) est de 1,3%.

2. Statut virologique de la mère :

Pour 2 des 3 enfants contaminés en cours de grossesse, le diagnostique d'infection à VIH a été fait en post-partum immédiat. Ces femmes n'ont donc bénéficié d'aucune prophylaxie de la transmission materno-fœtale. Leurs charges virales (faites quelques jours après l'accouchement) étaient élevées (supérieures à 5 log/mL). Concernant le troisième enfant, la mère avait été traitée par AZT pendant 9 semaines à partir de 32 SA avec une bonne observance. La charge virale maximale en cours de grossesse étaient à 3,6 log/mL à 31 SA. Celle ci était devenue indétectable à 36 SA. L'accouchement par voie basse avait été autorisé devant des conditions immuno-virologiques et obstétricales favorables. La charge virale à l'accouchement était restée indétectable et les CD4 étaient à 500/mm³.

Concernant l'enfant infecté par allaitement maternel, la mère avait conduit son allaitement à l'insu de la contre-indication médicale et refusait tout traitement antirétroviral pour elle-même.

Année de naissance	terme	Traitement en cours de grossesse	Mode d'accouchement	Charge virale à l'accouchement ou en post partum	Nature et date du diagnostic de la contamination par le VIH	Mode de transmission
2002	41	AZT pendant 9 semaines	Voie basse	négative	Charge virale et PCR positives à la naissance	Materno-fœtale
2002	35	Aucun (découverte en post partum)	Voie basse	Elevée > (log	Charge virale positive à la naissance	Materno-fœtale
2002		Aucun (découverte en post partum)	Voie basse	Elevée >5log	Charge virale positive à la naissance	Materno-fœtale
2003	42	Aucun (refus patiente)	Césarienne sur terme dépassé	Elevée 5,7log	Sérologie et PCR positive à 2 ans (négatives jusqu'à 1 an)	Allaitement maternel prolongé contamination après 1 an.

Tableau III : tableau récapitulatif des enfants infectés.

IV. DISCUSSION

Au vu des résultats de notre étude, il apparaît donc que sur un plan descriptif notre cohorte a des caractéristiques épidémiologiques sensiblement comparables à celles décrites à l'échelon national avec cependant 2 points qui nous ont particulièrement interpellés : les taux importants de césariennes et de prématurés. Concernant le suivi des enfants non infectés, 10 enfants sur les 80 enfants non infectés à la naissance ont présenté des anomalies cliniques inexpliquées dont 8, soit 10% (3,4-16,6% (intervalle de confiance à 95%)) des enfants non infectés, avaient une symptomatologie neurologique prédominante. Parmi ces 10 enfants, 6 avaient une hyperlactatémie associée et 3 ont présenté des tableaux cliniques et/ou biologiques compatibles avec une cytopathie mitochondriale. La fréquence des anomalies métaboliques est conséquente puisque près de 40% des enfants non infectés suivis ont une hyperlactatémie supérieure à 2,5mmol/l à 2 reprises au cours du suivi. Il apparaît cependant que l'hyperlactatémie n'est pas corrélée au développement d'anomalies neurologiques. De même, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la durée d'exposition aux antirétroviraux in utero et le devenir neurologique, ni entre l'intensité de ce traitement et le devenir neurologique. Le développement d'anomalies métaboliques ne semble pas non plus corrélé à la durée du traitement en cours de grossesse mais il semble que la multithérapie soit elle un facteur de risque d'anomalies métaboliques ultérieures notamment à l'âge de 6 mois. Enfin la toxicité hématologique et notamment sur la lignée rouge concerne plus d'un quart des enfants nés à terme à la naissance et plus de 40% à 1 mois de vie avec cependant une réversibilité après l'arrêt du traitement. Ces résultats sont évidemment à considérer à la lumière de la littérature avec les limites de notre étude afin d'en dégager les points essentiels.

Sur le plan épidémiologique d'abord le taux de transmission « résiduel » sous prophylaxie bien conduite est de 1,3% (soit 1 enfant sur les 77 ayant bénéficié de mesures de prévention adaptées) pour une moyenne nationale entre 1 et 2 % (données EPF (12)). Cependant, si l'on considère le taux « global » de transmission verticale du VIH pour notre cohorte au cours la période étudiée, il s'élève à 4,8%. Il est alors important de noter que sur ces 4 enfants infectés par transmission verticale, 3 ont échappé à ces mesures de prévention : 2 par manque de dépistage en cours de grossesse et un du fait d'un allaitement maternel mené malgré la contre-indication médicale. Nous pouvons alors apprécier à l'échelle de notre cohorte l'efficacité observée sur le plan national des mesures de prévention. L'enfant infectée

malgré une prophylaxie bien menée n'avait aucun facteur de risques pouvant laisser craindre une transmission. En effet, la grossesse avait été suivie régulièrement, un traitement antirétroviral avait été débuté à 32SA, l'enfant était né à terme sans complications obstétricales et la charge virale était indétectable à 36 SA et à l'accouchement. Cependant, des données récentes de l'EPF ont montré qu'une durée de traitement inférieur à 12 semaines augmentait le risque de transmission à l'enfant. Concernant la démographie maternelle, 54% des femmes étaient originaires d'Afrique Subsaharienne (65% dans l'EPF) (12). Le taux de découverte d'infection par le VIH en cours de grossesse atteint presque un tiers ce qui là encore concorde avec les données nationales mais surtout souligne l'importance du dépistage en cours de grossesse. Ce dernier point est d'ailleurs particulièrement mis en valeur dans les recommandations récentes. Si nous nous attardons maintenant sur les traitements reçus en cours de grossesse, nous constatons une intensification de ceux-ci au cours des années (figure 7) conformément aux recommandations. De même on note un arrêt de l'introduction de névirapine en cours de grossesse après 2004 suite à des accidents de toxicité sévère (18). Aucun effet secondaire grave n'a été relevé dans notre étude. De même, la surveillance des lactates chez les mères sous traitement antirétroviral n'a mis en évidence aucune hyperlactatémie.

Si les caractéristiques démographiques et thérapeutiques de la cohorte maternelle ne sont pas différentes des données nationales, il est cependant 2 points particuliers qui nous ont interpellés concernant les complications obstétricales : les taux importants de césariennes et de prématurité. Ainsi le taux de césariennes en 2005 est encore à près de 80%, contre 90% en 2000 alors qu'il était en diminution jusqu'en 2002 avec un peu moins de 60%. Parallèlement, le taux de césarienne programmée a diminué. Il y a donc une augmentation des césariennes réalisées en urgence (fig.13). 16% de ces césariennes sont le fait de toxémies gravidiques (fig.14) et 4% ont été réalisées pour sauvetage fœtal dans un contexte de retard de croissance intra utérin d'origine vasculaire avec ou sans oligoamnios. La toxémie gravidique se présente comme une dysfonction endothéliale. L'étiologie de la toxémie gravidique reste encore énigmatique, certains auteurs évoquant des phénomènes d'ischémie-reperfusion, d'autres une origine immunologique (réaction du système immunitaire maternel à l'encontre de « l'allogreffé fœtale ») (47). Dans la population générale, le risque de survenue de la toxémie gravidique est de 3 à 7 % lors de la première grossesse et de 1 à 3 % chez les multigestes (48), dans notre étude ces taux étaient respectivement de 5,9% et de 6,3%. Nous pouvons alors nous interroger sur la part de responsabilité du traitement antirétroviral dans cette pathologie comme il l'a été décrit par certains auteurs (49, 50). Cependant, d'autres facteurs de risque

connu de toxémie gravidique comme des conditions socio-économiques difficiles ou le tabagisme (rôle protecteur) (47, 48) peuvent être présents chez les mères étudiées. Une autre cause de césarienne non programmée était la rupture prématurée des membranes avant tout travail de près d'un quart des naissances prématurées. Le taux de prématurité, toutes causes confondues, est d'ailleurs très élevé dans notre étude puisqu'il concerne plus d'un quart des naissances avec dans la majorité des cas des naissances entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée. Ce taux est nettement supérieur à celui de la population générale. Cependant il est difficile d'incriminer uniquement le traitement antirétroviral étant donnée l'intrication de plusieurs autres facteurs de risques comme le tabagisme, les antécédents gynécologiques (conisation du col) ou encore le statut socio-économique parfois précaire des mères.

Si comme nous venons de l'évoquer l'implication du traitement antirétroviral reçu en cours de grossesse sur la survenue de complications obstétricales reste encore imprécise, la toxicité de ce traitement notamment chez les enfants non infectés a fait l'objet de plusieurs publications. Ainsi en 1999, l'équipe du Pr Blanche décrivait parmi 1754 enfants non infectés suivis dans le cadre de l'EPF, 8 cas de cytopathies mitochondriales dont 2 d'évolution mortelle avant 18 mois (23). En 2003, cette description était complétée et le nombre de cas de cytopathies mitochondriales « établies » parmi les enfants (nés avant 1999) non infectés et exposés aux antirétroviraux en période périnatale s'élevait à 12 (25). Ces descriptions ont pu être complétées par d'autres auteurs notamment Stojanov (26) qui décrivait le cas d'un autre enfant avec une atteinte mitochondriale et peroxisomale spontanément résolutive. Des études faites chez l'Homme et chez le singe ont quant à elle montré une altération de la fonction et du génome de la mitochondrie chez des fœtus ou des nouveau-nés après exposition aux antirétroviraux in utero (28-35). Dans notre étude 10% des enfants non infectés ont présenté des anomalies neurologiques sans explication évidente pouvant laisser penser à une toxicité des antirétroviraux reçus dans la période périnatale. Ce chiffre peut paraître surestimé par la présence d'enfants prématurés dans ce groupe ou par l'absence de consensus quant à la définition d'anomalie neurologique. Aussi est-il important de discuter ces différents points. Ainsi parmi les 10 enfants inclus dans le groupe « anomalies cliniques inexplicables » 3 étaient nés prématurément, cependant leur symptomatologie ne nous semblait pas être celle de complications connues de la prématurité. En effet deux enfants ont présenté des troubles métaboliques évoquant une défaillance mitochondriale avec un réel tableau d'acidose respiratoire néonatale (cas n°2) pour l'un et des myotonies apparues après 3 ans pour l'autre (cas n°8). Le 3^{ème} prématuré de ce groupe avait un tableau de syndrome pyramidal certes

compatible dans l'absolu avec une naissance prématurée mais le terme de 34,5 semaines d'aménorrhée, la rapidité de survenue et l'absence de facteurs de risques surajoutés (comme une souffrance fœtale aiguë par exemple) semblaient atypiques dans ce contexte. Concernant les enfants avec anomalies neurologiques, nous avons inclus dans ce groupe les enfants ayant présenté des anomalies neurologiques à au moins 2 examens successifs. Il est évident que de part son caractère rétrospectif, notre étude a pu manquer des enfants qui développeront des anomalies neurologiques après la période de l'étude. En effet, au moment du recueil des données, seuls 6 enfants avaient été vus en consultation jusqu'à leur 5 ans inclus. Certains enfants ont donc peut-être été inclus à tort dans le groupe « sans anomalies » nous amenant alors d'une part à sous évaluer l'impact des anomalies neurologiques et d'autre part à manquer l'identification de facteurs de risques de développer de telles anomalies. Parmi les anomalies neurologiques détectées, les symptômes recouvraient un panel étendu allant des troubles du tonus ou de la motricité, aux troubles du langage ou encore aux troubles du comportement. Nous avons donc pris en compte toute anomalie du développement neuropsychologique. Un autre critère d'inclusion dans le groupe « anomalies neurologiques » était l'absence d'étiologie évidente. Ainsi nous avons exclu l'enfant avec la trisomie 21 et la cardiopathie congénitale ayant présenté une symptomatologie neurologique en lien avec sa trisomie d'une part et sa défaillance multiviscérale d'autre part. La présence d'anomalies neurologiques était rapportée sur les dossiers médicaux par les médecins chargés de leur suivi. Il n'existait certes pas de grille d'évaluation neurologique détaillée (comme il en existe pour la détection des anomalies neurologiques chez les prématurés par exemple), cependant la persistance d'anomalies neurologiques a dans la grande majorité des cas motivé un avis auprès d'un neuropédiatre. Les anomalies neurologiques ont alors pu être objectivées par un examen de surspécialiste voire des examens complémentaires permettant parfois de les rattacher à un diagnostic plus précis. Ainsi un diagnostic d'autisme a été porté et 3 diagnostics de cytopathies mitochondriales ont été évoqués. Certes l'autisme est une pathologie complexe à la limite entre la neurologie et la psychiatrie mais nous l'avons considérée comme entrant dans cadre des anomalies du développement neurologique au sens large. De plus, des cas d'autismes secondaires à des mutations héréditaires de l'ADN mitochondrial ont été décrits dans la littérature (37). Cependant s'il apparaît que 10% des enfants non infectés présentent des anomalies neurologiques durant la période de l'étude, le taux d'anomalies métaboliques est lui beaucoup plus important puisqu'il concerne près de 40% des enfants non infectés. Il convient alors de préciser nos critères de choix quant à la définition d'anomalies métaboliques. En effet, nous avons défini la présence d'anomalies métaboliques par

l'existence d'une hyperlactatémie (lactate supérieur à 2,5mmol/L pour une valeur normale supérieure à 2mmol/L selon les critères du laboratoire de biochimie de Nantes). Nous avons choisi ce paramètre car son élévation est un bon reflet du dysfonctionnement énergétique mitochondrial (44, 51). En effet, les lactates sont dérivés de la dégradation du pyruvate. Cette réaction a lieu préférentiellement lorsque les autres voies de métabolisme du pyruvate sont défaillantes (figure 1). Ces autres voies de métabolisme impliquent notamment le cycle de Krebs puis la phosphorylation oxydative qui ont tous les deux lieu dans la mitochondrie et dépendent pour partie de l'intégrité du génome mitochondrial. Il existe certes des raisons « extra-mitochondriales » à l'élévation des lactates (une anoxie périnatale peut ainsi provoquer une élévation des lactates non pas par anomalies du fonctionnement mitochondrial mais par un défaut d'oxygène nécessaire à son fonctionnement). C'est pourquoi nous avons exclu les enfants ayant eu des signes de souffrance fœtale aiguë de notre moyenne des lactates à la naissance. De plus des auteurs ont montré une élévation des lactates contemporaine d'une déplétion de l'ADN mitochondrial et d'une diminution de l'activité de la chaîne respiratoire après exposition aux INTI (52, 53). Aussi dans ce contexte d'exposition périnatale aux antirétroviraux, l'élévation des lactates semblait un marqueur facilement réalisable pour évaluer les conséquences métaboliques et notamment mitochondriales d'un tel traitement. Certes si l'élévation des lactates est très souvent présente en cas de dysfonctionnement mitochondrial, elle peut parfois manquer (44). De plus l'évaluation de la lactatémie est sensible, elle peut être surévaluée par une hémolyse du prélèvement, l'utilisation d'un garrot ou encore un retard d'acheminement du prélèvement au laboratoire. Cependant la présence d'une hémolyse était signalée sur les résultats biologiques et nous a permis d'exclure ces prélèvements. En outre nous avons choisi un seuil supérieur à celui du laboratoire pour définir l'hyperlactatémie ne gardant que les hyperlactatémies franches et retrouvées à au moins deux bilans biologiques. Ce pourcentage de 40% d'anomalies métaboliques chez les enfants exposés et non infectés est un peu moindre que les 50% retrouvés en 2004 par Noguera et al (54). Comment expliquer alors une telle proportion d'anomalies métaboliques chez ces enfants et l'absence de corrélation avec le devenir neurologique ?

L'importance du retentissement métabolique chez ces enfants exposés aux antirétroviraux pourrait s'expliquer par leurs besoins énergétiques « majeurs » au moment de l'exposition, que ce soit durant la période fœtale ou ensuite lors des premières semaines de vie. Il s'agit alors d'êtres en développement avec une activité métabolique intense pouvant expliquer cette synthèse accrue de lactates en cas de perturbations du fonctionnement de la mitochondrie. La période néonatale est de plus une phase de transition. En effet in utero le

principal substrat énergétique est le glucose, après la naissance la principale source énergétique est lipidique, la β -oxydation et la cétogénèse sont alors fortement sollicitées (55). La synthèse des corps cétoniques est fondamentale en période néonatale puisque c'est une source énergétique cérébrale majeure (56). Or la cétolyse et la β -oxydation ont lieu dans la mitochondrie. Si on regarde les courbes de croissance du périmètre crânien, qui est un reflet de la croissance cérébrale (57), on remarque que chez les filles comme chez les garçons (en excluant les prématurés et les enfants avec un retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire) les périmètres crâniens moyens sont au 25^{ème} percentile jusqu'au 1^{er} mois pour les garçons et jusqu'au 3^{ème} mois pour les filles. Il y a ensuite accélération de la croissance du périmètre crânien avec une croissance harmonieuse par la suite. Nous pouvons alors nous demander quelle est la responsabilité du traitement antirétroviral dans la relative « limitation » de la croissance cérébrale puisque celle-ci semble s'accélérer après l'arrêt du traitement. Ce phénomène se retrouve de façon moins nette sur les croissances staturales mais pas au niveau pondéral. Une précédente étude avait étudié les conséquences du traitement antirétroviral sur la croissance d'enfants non infectés et n'avait pas mis en évidence de ralentissement de la croissance staturale ou pondérale mais aucune information n'avait été donnée concernant le périmètre crânien (58). Toutefois la croissance est sous le contrôle de multiples facteurs notamment environnementaux ou nutritionnels et les constatations précédentes ne nous permettent pas d'incriminer l'exposition périnatale aux antirétroviraux comme seule responsable. De plus, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre anomalies métaboliques et devenir neurologique ou plus précisément nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre hyperlactatémie et devenir neurologique. Cependant ce résultat est à modérer par les limites de notre étude rétrospective. En effet comme nous l'avons évoqué précédemment la durée du suivi dans l'étude était limitée et il se peut que des enfants considérés « sans anomalie neurologique » développent des anomalies par la suite. Un des enfants suspects de cytopathie mitochondriale a d'ailleurs présenté ses premiers symptômes à l'âge de 2 ans. De plus si l'on considère que le principal mécanisme de toxicité des INTI sur la mitochondrie aboutit à une délétion de l'ADN mitochondrial, alors les symptômes n'apparaissent que lorsque la quantité d'ADN est de moins de 30% de la normale (37). Nous pouvons alors supposer que chez la plupart des enfants, ce niveau reste suffisamment élevé pour ne pas avoir de retentissement fonctionnel majeur d'où l'absence de symptôme. Cependant dans les 8 cas de cytopathies mitochondriales décrites en 1999 dans la cohorte nationale, il n'avait pas été mis en évidence de délétion consécutive de l'ADN mitochondrial. Deux hypothèses sont alors envisageables. Premièrement l'ADN mitochondrial ne subit pas

uniquement des dommages quantitatifs mais aussi des dommages qualitatifs. L'autre hypothèse, avancée par les auteurs (23), serait que les phénomènes de délétion de l'ADN mitochondrial étant réversibles à l'arrêt du traitement et que la quantification de cet ADN ayant été faite à distance de l'arrêt du traitement par INTI, celles-ci n'aient alors pas été détectées. Cela impliquerait alors qu'une déplétion de l'ADN mitochondrial même transitoire puisse avoir des conséquences cliniques plusieurs mois plus tard. La nécessité d'un suivi à long terme semble alors essentielle. En effet, à l'ère où les facteurs environnementaux des premières semaines de vie semblent déterminants dans le développement de certaines pathologies à l'âge adulte (59), nous pouvons nous interroger sur les conséquences à long terme d'une élévation transitoire des lactates et par extension d'un dysfonctionnement transitoire de la mitochondrie et donc de la production énergétique chez les nouveau-nés.

Nous n'avons pas mis non plus en évidence de corrélation entre la durée de l'exposition au traitement antirétroviral in utero ou son intensité et le devenir neurologique. Mais là encore ce résultat peut être biaisé par le manque de recul. De façon plus surprenante, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la durée de l'exposition in utero et l'hyperlactatémie dans les premiers mois de vie. En effet, d'après les données de la littérature concernant les conséquences de l'exposition périnatale au ARV sur le fonctionnement mitochondrial, il semble que celui-ci est d'autant plus perturbé que la durée d'exposition est longue (29). De plus les résultats de l'étude de D.Koumavi Ekouevi et al (60) portant sur le taux d'hyperlactatémie des enfants exposés en période périnatale à l'AZT ou à l'association AZT + 3TC à court terme en comparaison à des enfants traités par monodose de névirapine n'ont pas montré de différences significatives entre les groupes (entre 11,6 et 14,3% selon les groupes). Ce taux est nettement inférieur à celui observé dans notre étude, nous pourrions penser que la durée d'exposition plus courte aux antirétroviraux dans l'étude de Koumavi Ekouevi explique la fréquence moindre de l'hyperlactatémie. La petite taille de certains de nos échantillons due au manque de renseignements de certaines lactatémies nous a peut être amené à méconnaître cette corrélation (manque de puissance). Cependant il apparaît une relation significative entre l'intensité du traitement reçu en cours de grossesse et l'existence d'une hyperlactatémie chez les enfants non infectés notamment à 6 mois ($p=0,013$). Certains auteurs ont d'ailleurs mis en évidence une plus grande toxicité mitochondriale de l'association d'INTI (3TC+AZT) en comparaison à un INTI seul (AZT) (46, 53). Cependant il apparaît aussi dans la littérature que le VIH lui-même a une toxicité sur la mitochondrie (28, 52). Si on considère que les traitements intensifs (HAART) sont donnés aux femmes chez qui l'infection est la plus active, la corrélation entre intensité du traitement reçu en cours de

grossesse et hyperlactatémie pourrait alors se faire par le biais du VIH lui-même aussi bien que par la toxicité directe du traitement.

Enfin la toxicité du traitement antirétroviral ne passe pas obligatoirement par la mitochondrie. Ainsi un des premiers effets secondaires décrits dans la cohorte française était l'atteinte de la lignée rouge hématopoïétique avec des anémies macrocytaires réversibles à l'arrêt du traitement chez les enfants exposés aux antirétroviraux en période périnatale mais non infectés. En 2003, Le Chénadec et al décrivaient une atteinte des 3 lignées persistant jusqu'à 18 mois laissant penser à une toxicité directe sur les cellules souches probablement par incorporation des INTI à l'ADN cellulaire (21). Nous retrouvons dans notre étude un effet marqué sur la lignée rouge. En effet à la naissance près de 26% des enfants à terme étaient anémiés sans autre cause (ni allo immunisation érythrocytaire, ni hémorragie fœto-maternelle). Plus de 40% des enfants avaient une hémoglobine inférieure à 10g/dL à 1 mois de vie. Ces anémies n'étaient pas symptomatiques pour la grande majorité des enfants cependant 4 traitements par AZT ont dû être arrêté du fait de l'importance de cette anémie (hémoglobine inférieure à 8g/dL) et un enfant a fait un arrêt cardio-respiratoire à quelques minutes de vie avec comme seule pour seule explication retrouvée une anémie. Un tel tableau similaire a été décrit en 1998 par Watson et al, il s'agissait d'un nouveau-né de mère sous multithérapie et ayant présenté un tableau d'insuffisance cardiaque sur anémie profonde (61).

Notre étude rejoint donc la littérature quant à la toxicité métabolique et hématologique de l'exposition périnatale aux antirétroviraux. Il apparaît de plus que les anomalies du développement neurologique chez les enfants exposés non infectés aient une fréquence de survenue non négligeable 10% (3,4%-16,6%) (intervalle de confiance à 95%). Il en est de même pour les anomalies métaboliques mêmes si celles-ci ne sont que transitoires et elles ne semblent pas corrélées au devenir neurologique dans notre étude. Cependant l'intérêt de la prophylaxie en cours de grossesse est indéniable et l'efficacité d'un tel traitement n'est nullement remis en cause par nos observations d'autant plus que le statut immuno-virologique des mères pourrait avoir lui-même des conséquences sur le devenir des enfants non infectés (62). Les enjeux sont alors d'une part de surveiller ces enfants sur le long terme afin de détecter au plus vite d'éventuelles anomalies cliniques et d'y remédier quand cela est possible. D'autre part il est important d'adapter cette prophylaxie en fonction de son efficacité et de sa toxicité. Ainsi, devant la constatation d'une moindre efficacité d'un traitement inférieur à 12 semaines les recommandations 2006 optent pour une mise en route plus précoce du traitement antirétroviral (3). La réduction de la toxicité est un problème très délicat puisqu'elle ne doit pas se faire au dépend de l'efficacité. Un nouveau protocole de traitement

antirétroviral pour la prophylaxie de la transmission utilisant un inhibiteur de protéase en monothérapie est en cours d'évaluation, un des objectifs secondaires de ce protocole est d'évaluer la toxicité d'un tel traitement et notamment en comparaison au schéma 2 INTI +1 IP (essai PRIMEVA/ANRS 135). En effet, l'absence d'INTI dans ce traitement peut laisser espérer la réduction de la toxicité mitochondriale. Enfin des molécules comme la L-carnitine ou l'acétyl-L-carnitine sont parfois utilisées dans le traitement des dysfonctionnements mitochondriaux (polyneuropathies, myopathies, dyslipidémie ou encore lipodystrophie) associés à la multithérapie antirétrovirale chez les patients infectés par le VIH. L'efficacité d'un tel traitement a été constatée pour quelques patients au cours d'essais non contrôlés (63). La carnitine a en effet un rôle important dans la mitochondrie et dans le métabolisme énergétique de façon plus générale. Elle permet notamment l'entrée des acides gras à longues chaînes dans la mitochondrie pour la β -oxydation, elle a un rôle de régulation de la chaîne respiratoire (elle augmente notamment son activité dans le muscle), elle a aussi un rôle dans la cétogénèse (56). Elle est administrée avec d'autres molécules comme le coenzyme Q10 (qui entre dans la composition de la chaîne respiratoire), la riboflavine, l'acide ascorbique ou encore la thiamine chez des enfants atteints de cytopathies mitochondriales héréditaires, leur efficacité dans cette indication reste malheureusement anecdotique (44). Il apparaît de plus que l'efficacité d'une supplémentation en carnitine est inhérente à l'existence d'un déficit, or ce déficit n'est pas systématique dans les mitochondriopathies. Un des enfants de notre étude fortement suspect de cytopathie mitochondriale a reçu de la L-carnitine pendant quelques mois bien qu'aucun déficit n'ait été objectivé. L'amélioration clinique a été rapide mais des cas d'amélioration spontanée ont aussi été décrits dans la littérature (26) et dans notre étude (cas n°2). Aucune étude contrôlée n'a été faite à ce jour sur l'efficacité d'une supplémentation systématique en cours de grossesse ou en période néonatale parallèlement au traitement antirétroviral.

V. CONCLUSION

Cette étude rétrospective nous a donc permis de constater que la situation Nantaise concernant la prévention de la transmission mère-enfant du VIH entre 2000 et 2005 était comparable à la situation nationale avec des données épidémiologiques concordantes. Il apparaît de plus que 10% des enfants exposés aux antirétroviraux en période néonatale et non infectés ont présenté des anomalies neurologiques persistantes à au moins 2 examens. Il apparaît aussi que près de 40% des enfants non infectés ont eu une hyperlactatémie supérieure ou égale à 2,5 mmol/L à deux reprises au cours de leur suivi. De plus, il semblerait que l'intensité de la thérapie reçue in utero soit un facteur de risque d'hyperlactatémie à 6 mois. Certes la majorité des anomalies neurologiques et métaboliques ont régressé spontanément et nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre hyperlactatémie et anomalies neurologiques. Cependant la question du devenir à long terme n'est pas résolue et il semble nécessaire de rester vigilant sur le devenir de ces enfants exposés aux antirétroviraux en période périnatale afin d'une part de prendre en charge le plus tôt possible d'éventuels effets secondaires et d'autre part d'adapter les politiques de prévention sans en compromettre l'efficacité.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Données UNAIDS : 2006 report on the global AIDS Epidemic. <<http://www.unaids.org>>
2. InVS, surveillance du VIH. Répartition par motif de dépistage selon le sexe. Découvertes de séropositivité VIH en France en 2003, 2004 et 2005. Disponible sur le web <<http://www.invs.sante.fr>>
3. Yeni P et al . Infection par le VIH et procréation dans Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Rapport 2006 Recommandations du groupe d'experts. Coll Medecine-Sciences Ed. Flammarion 2006. 82-122
4. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, Valleron AJ. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Am J Epidemiol. 1995; 142(12) : 1330-7.
5. Vidricaire G, Tremblay MJ. Vers une meilleure compréhension du de transmission du VIH in utero. Med Sci (Paris). 2004; 20(8-9) : 784-7.
6. Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The international registry of HIV-exposed twins. Lancet 1991; 338 (8781) : 1471-5
7. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C, Garcia P, Fowler MG, Mofenson L, Tuomala R. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. N Engl J Med. 1996; 334(25): 1617-23.
8. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, Chaisilwattana P, Young NL, Mock PA, Chearskul S, Waranawat N, Chaowanachan T, Karon J, Simonds RJ, Mastro TD. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. J Infect Dis. 2000; 181(1): 99-106.
9. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. J Infect Dis. 2001; 183(4): 539-45.
10. Connor EM, Sperling RS. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1173-1180

11. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A. Perinatal HIV-1 transmission : interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *JAMA* 1998 ; 280 : 55-60
12. Jasseron C, Tegas JP. Evolution des inclusions et du recrutement dans l'Enquête Périnatale Française (ANRS CO1-CO11) Assemblée Générale 2006. <http://u569.kb.inserm.fr/epf/>
13. Delfraissy et al. Grossesse chez la femme infectée par le VIH dans Prise en charge thérapeutiques des personnes infectées par le VIH, Recommandations du groupe d'experts, mise à jour 2000. Coll Medecine-Sciences Ed. Flammarion 2000. 67-73
14. Delfraissy et al. Grossesse dans Prise en charge des personnes infectées par le VIH, Recommandations du groupe d'experts, rapport 2002. Coll Medecine-Sciences Ed. Flammarion 2002. 223-38
15. Delfraissy et al. Grossesse dans Prise en charge thérapeutiques des personnes infectées par le VIH, Recommandations du groupe d'experts, rapport 2004. Coll Medecine-Sciences Ed. Flammarion 2004. 185-205
16. Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet N. Case report : nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 17 (2) 272-3.
17. Kamemoto LE, Shiramizu B, Gerschenson M. HIV-associated mitochondrial toxicity in pregnancy. *Mitochondrion*. 2004; 4(2-3): 153-62.
18. Langlet P, Guillaume MP, Devriendt J. Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient : the first reported case. *Gastroenterol*. 2000 ; 118 (suppl 2) : 101st annual meeting of the american gastroenterological association, San Diego, 2000, abstract 6623.
19. Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT Jr Et Al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy : PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190 : 506.
20. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, O'Sullivan MJ, Scott G, Stek AM, Wara D, Bulterys M. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*. 2002; 346(24): 1863-70.
21. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S; Enquête Périnatale Française Study Group. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS*. 2003; 17(14): 2053-61.

22. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32(4): 380-7.
23. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rotig A, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999; 354(9184): 1084-9.
24. Dominguez K, Bertolli J, Fowler M, Peters V, Ortiz I, Melville S, Rakusan T, Frederick T, Hsu H, D'Almada P, Maldonado Y, Wilfert C; PSD Consortium. Perinatal Safety Review Working Group. Lack of definitive severe mitochondrial signs and symptoms among deceased HIV-uninfected and HIV-indeterminate children < or = 5 years of age, Pediatric Spectrum of HIV Disease project (PSD), USA. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 918: 236-46.
25. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S; For the French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003; 17(12): 1769-85.
26. Stojanov S, Wintergerst U, Belohradsky BH, Rolinski B. Mitochondrial and peroxisomal dysfunction following perinatal exposure to antiretroviral drugs. *AIDS*. 2000; 14(11):1669.
27. Blanche S, Tardieu M, Benhammou V, Warszawski J, Rustin P. Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. *AIDS*. 2006; 20(13): 1685-90.
28. Poirier MC, Divi RL, Al-Harthi L, Olivero OA, Nguyen V, Walker B, Landay AL, Walker VE, Charurat M, Blattner WA; Women and Infants Transmission Study (WITS) Group. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33(2): 175-83.
29. Divi RL, Walker VE, Wade NA, Nagashima K, Seilkop SK, Adams ME, Nesel CJ, O'Neill JP, Abrams EJ, Poirier MC. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to Combivir. *AIDS*. 2004; 18(7): 1013-21.
30. Divi RL, Leonard SL, Kuo MM, Nagashima K, Thamire C, St Claire MC, Wade NA, Walker VE, Poirier MC. Transplacentally exposed human and monkey newborn infants show similar evidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Environ Mol Mutagen*. 2006 March 14 (disponible sur le web avant publication).

31. Gerschenson M, Erhart SW, Paik CY, Claire MC, Nagashima K, Skopets B, Harbaugh SW, Harbaugh JW, Quan W, Poirier MC. Fetal mitochondrial heart and skeletal muscle damage in *Erythrocebus patas* monkeys exposed in utero to 3'-azido-3'-deoxythymidine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000; 16 (1): 635-44.
32. Gerschenson M, Poirier MC. Fetal patas monkeys sustain mitochondrial toxicity as a result of in utero zidovudine exposure. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 918: 269-81.
33. Gerschenson M, Nguyen V, Ewings EL, Ceresa A, Shaw JA, St Claire MC, Nagashima K, Harbaugh SW, Harbaugh JW, Olivero OA, Divi RL, Albert PS, Poirier MC. Mitochondrial toxicity in fetal *Erythrocebus patas* monkeys exposed transplacentally to zidovudine plus lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20(1): 91-100.
34. Ewings EL, Gerschenson M, Claire MC, Nagashima K, Skopets B, Harbaugh SW, Harbaugh JW, Poirier M. Genotoxic and functional consequences of transplacental exposure in fetal monkey brain mitochondria. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 24 (2): 100-5.
35. Divi RL, Leonard SL, Kuo MM, Walker BL, Orozco CC, St Claire MC, Nagashima K, Harbaugh SW, Harbaugh JW, Thamire C, Sable CA, Poirier MC. Cardiac mitochondrial compromise in 1-yr-old *Erythrocebus patas* monkeys perinatally-exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Cardiovasc Toxicol*. 2005;5(3):333-46.
36. Mayes PA, Botham KM. The respiratory chain and oxydative phosphorylation. Harper's illustrated biochemistry 26th ed. Mc Graw-Hill 2003. 92-102
37. Haas A. A comparison of genetic mitochondrial disease and nucleoside analogue toxicity. Does fetal nucleoside toxicity underlie reports of mitochondrial disease in infants born to women treated for HIV infection ? *Ann N Y Acad Sci*. 2000 : 247-61
38. Jansen RP. Origin and persistence of the mitochondrial genome. *Hum Reprod*. 2000; 15 (Suppl 2) : 1-10.
39. Samuels DC. Mitochondrial AZT metabolism. *IUBMB Life*. 2006 Jul;58(7): 403-8.
40. Pinti M, Salomoni P, Cossarizza A. Anti-HIV drugs and the mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1757(5-6):700-7.
41. Bialkowska A, Bialkowski K, Gerschenson M, Diwan BA, Jones AB, Olivero OA, Poirier MC, Anderson LM, Kasprzak KS, Sipowicz MA. Oxidative DNA damage in fetal tissues after transplacental exposure to 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT). *Carcinogenesis*. 2000; 21(5): 1059-62.
42. Schmiedel J, Jackson S, Schafer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol*. 2003; 250(3): 267-77.

43. Christodoulou J. Genetic defects causing mitochondrial respiratory chain disorders and disease. *Human reprod.* 2000; 15 (suppl 2): 28-43
44. Gropman AL. Diagnosis and treatment of childhood mitochondrial diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001; 1(2): 185-94.
45. Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux MJ, Tardieu M, Blanche S for the French Perinatal Cohort Study Group. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet.* 2002; 359: 583–4
46. Olivero OA, Fernandez JJ, Antiochos BB, Wagner JL, St Claire ME, Poirier MC. Transplacental genotoxicity of combined antiretroviral nucleoside analogue therapy in *Erythrocebus patas* monkeys. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29(4): 323-9.
47. Sibai B, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet.* 2005; 365 : 785-99
48. Pottecher T, Launoy A. Réanimation des formes graves de pré-éclampsie. Conférence d'experts . Collection de la SFAR. Ed Elsevier 2000.
49. Wimalasundera RC, N Larbalestier, J H Smith, A de Ruiter, S A McG Thom, A D Hughes, N Poulter, L Regan, G P Taylor. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet.* 2002; 30 : 1152-4
50. Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Lazzari E, Larrousse M, Milinkovic A, Hernandez S, Blanco JL, Mallolas J, Leon A, Vanrell JA, Gatell JM. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006; 20(1): 59-66.
51. Brivet M, Legrand A. Anomalies du métabolisme énergétique. *Biochimie pathologique aspects moléculaire et cellulaires.* Coll Medecine-sciences. Ed Flammarion 2003. 259-70
52. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 346(11): 811-20.
53. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2002; 16(16): 2165-73.
54. Noguera A, Fortuny C., Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics.* 2004 ; 114(5) : 598
55. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10(4): 341-50.

56. Arenas J, Rubio JC, Martin MA, Campos Y. Biological roles of L-carnitine in perinatal metabolism. *Early Hum Dev.* 1998; 53 Suppl: S43-50.
57. Cooke RW, Lucas A, Yudkin PL, Pryse-Davies J. Head circumference as an index of brain weight in the fetus and new born. *Early Hum Dev.* 1977; 1(2): 145-9.
58. European collaborative study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics.* 2003; 111: 52-60.
59. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr.* 2005; 1(3):130-41.
60. Koumavi Ekouevi Serum lactate levels in infants exposed peripartum to antiretroviral agents to prevent mother-to-child transmission of HIV: Agence Nationale de Recherches Sur le SIDA et les Hepatites Virales 1209 study, Abidjan, Ivory Coast. *Pediatrics.* 2006; 118(4): e1071-7.
61. Watson WJ, Stevens TP, Weinberg GA. Profound anemia in a newborn infant of a mother receiving antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 435-6
62. Kuhn L, Kasonde P, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Scott N, Tsai WY, Vermund SH, Aldrovandi GM, Thea DM. Does severity of HIV disease in HIV-infected mothers affect mortality and morbidity among their uninfected infants ? *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1654-61.
63. Ilias I, Manoli I, Blackman MR, Gold PW, Alesci S. L-Carnitine and acetyl-L-carnitine in the treatment of complications associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *Mitochondrion.* 2004; 4(2-3): 163-8.

ANNEXES

ANNEXE 1 : formulaires de recueil des données

DONNEES « MAMANS »

Données administratives :

- âge (en début grossesse):
- origine géographique :

Données VIH :

- date séropositivité connue :
- stade CDC avant grossesse :
- date de mise sous traitement antirétroviral (si avant grossesse) :
- durée traitement antirétroviral avant grossesse :
- traitements antirétroviraux antérieurs à la grossesse :
- taux CD4 début grossesse
- CV début de grossesse :

ATCD notables autres que VIH et autres traitements

Grossesse :

- parité :
- suivi de grossesse :
 - o date début suivi :
 - o anomalies écho :
 - o régularité suivi :
 - o problème non lié VIH :
 - o découverte VIH en cours grossesse : OUI NON
- Facteurs de Risques autres que VIH :
- données biologiques en cours de grossesse :
 - o lactates :
 - o BH :
 - o Glycémies :
 - o Evaluation immuno-virologique :

- o Autres anomalies notables :

Traitement ARV pendant la grossesse

- date de mise sous traitement pendant la grossesse en SA :
- durée exposition fœtale au traitement antirétroviral
- taux CD4 à mise sous traitement :
- CV VIH à la mise sous traitement :
- Nature du traitement mis en place pendant la grossesse :
 - o Nombres molécules :
 - o Noms, posologie et date début :
 - INTI
 - INNTI
 - IP
- Effets indésirables constatés chez la mère au cours de la grossesse imputables aux ARV et prise en charge :
 - o
 - o
 - o
- anomalies biologiques maternelles au cours de la grossesse imputables aux ARV :
 - o
 - o
 - o

Autres traitements et effets indésirables en cours de grossesse :

Accouchement :

- mode d'accouchement prévu :
- mode d'accouchement effectif :
- difficultés obstétricales, manœuvres :
- terme :
- traitement ARV pendant accouchement :
- signes de SFA pendant accouchement :
- pH au cordon
- Facteurs de Risque IMF :
- CD4 à l'accouchement
- CV à l'accouchement

DONNEES « ENFANT »

Naissance :

- Date et terme :
 - Apgar
 - Manœuvre réa
 - Mensurations
 - PH cordon
 - Anomalies cliniques à la naissance
-
- Anomalies en période néonatale :

Traitement ARV période néonatale :

- Modalités du traitement :
-
- Durée du traitement :
-
- Tolérance :
 - Effets secondaires :

Suivi clinique :

	J15	M1	M3	M6	1an	2ans	3ans
poids							
taille							
PC							
Ex clinique							
dvpt psycho- moteur							

Suivi biologique

		J15	M1	M3	M6	1an	2ans	3ans
NFS	Hb							
	VGM							
	GB							
	Pl							
BH								
lactates								
LDH								
CPK								
Iono								
creatinine								

Suivi immuno-virologique

	J15	M1	M3	M6	1an	2ans	3ans
Charge virale HIV							
PCR HIV							
Culture HIV							
Sérologie HIV							
CD4							
Recherche CMV urine							

Bilan Naissance

NFS	Hb	
	VGM	
	GB	
	Pl	
Creat		
Iono		
Lactates		
LDH		
CPK		
BH Lipase		
CD4		
CV HIV		
PCR HIV		
Culture HIV		
Ag P24		
CMV urines		

ANNEXE 2 : Classification CDC 1992

	Catégories cliniques		
CD4/mm3	A	B	C
= 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Gras : Stade SIDA

Cette classification est hiérarchique, c'est à dire qu'un sujet classé B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

o Pathologies du groupe A

- infection VIH asymptomatique
- lymphadénopathie généralisée persistante
- primo-infection symptomatique

o Pathologies du groupe B

- angiomatose bacillaire
- candidose oro-pharyngée
- candidose vaginale, persistante, fréquente. ou qui répond mal au traitement
- dysplasie du col ; carcinome in situ
- syndrome constitutionnel : fièvre (38,5°C) ou diarrhée > à un mois
- leucoplasie chevelue de la langue
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- purpura thrombocytopénique idiopathique
- salpingite
- neuropathie périphérique

o Pathologies du groupe C

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- candidose oesophagienne
- cancer invasif du col
- coccidioïdomycose
- cryptococcose extrapulmonaire
- cryptosporidiose intestinale > 1 mois
- infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- rétinite à CMV (avec perte de la vision)
- encéphalopathie due au VIH

- infection herpétique, ulcères chroniques > 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire, oesophagienne
- histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- isosporidiose intestinale chronique (>1 mois)
- sarcome de Kaposi
- lymphome de Burkitt
- lymphome immunoblastique
- lymphome cérébral primaire
- infection à *Mycobacterium avium* ou *Kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire
- infection à *Mycobacterium tuberculosis* quelque soit le site
- infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- pneumonie à *pneumocystis carinii*
- pneumopathie bactérienne récurrente
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive
- septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- toxoplasmose cérébrale
- syndrome cachectique dû au VIH

Titre de thèse : EXPOSITION PERINATALE AUX ANTIRETRO VIRAUX ET DEVENIR DES ENFANTS NON INFECTES PAR LE VIH. Analyse de la cohorte nantaise de 2000 à 2005

RESUME

Grâce à une étude rétrospective portant sur 81 grossesses de mères infectées par le VIH aboutissant à la naissance de 83 enfants entre 2000 et 2005 à Nantes, nous avons voulu faire le point concernant l'exposition périnatale aux antirétroviraux dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant et sur le devenir des enfants non infectés. Le taux de transmission résiduel était de 1,3. Un quart des enfants était né avant terme. Parmi les enfants non infectés 10 ont présenté des anomalies neurologiques persistantes dont 3 étaient suspects de cytopathie mitochondriale. Près de 40 ont présenté une hyperlactatémie persistante et plus de 40 étaient anémiés à 1 mois. Sans remettre en cause la nécessité de la prophylaxie de la transmission mère-enfant du VIH, il s'avère indispensable de suivre les enfants non infectés sur le long terme.

MOTS-CLES

VIH, transmission mère-enfant, cytopathie mitochondriale, hyperlactatémie.