



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Dépistage et Devenir à 2 ans et 5 ans des enfants nés de mères séropositives pour le VIH à la maternité Jeanne de Flandre entre 2006 et 2010

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2013 à 18h
au Pôle Formation
Par Jeanne BAZIN

Jury

Président : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL
Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE
Monsieur le Docteur François DUBOS
Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Françoise MAZINGUE

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

« Toutes les grandes personnes ont d'abord été des enfants »

Antoine de Saint-Exupéry, *Le petit prince*

INDEX

1	INTRODUCTION.....	1
2	GÉNÉRALITÉS.....	2
2.1	HISTOIRE DU VIH.....	2
2.2	LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT.....	2
2.3	MOYENS DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT.....	3
2.3.1	DÉPISTAGE.....	3
2.3.2	TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE.....	4
2.3.2.1	pendant la grossesse.....	4
2.3.2.2	à l'accouchement.....	5
2.3.2.3	traitement néonatal.....	5
2.3.3	VOIE D'ACCOUCHEMENT.....	6
2.3.4	CONTRE-INDICATION À L'ALLAITEMENT.....	7
2.4	EFFETS SECONDAIRES DE L'EXPOSITION IN UTERO ET NÉONATALE AUX ANTIRÉTROVIRAUX.....	7
2.4.1	PRÉMATURITÉ.....	8
2.4.2	TROUBLES DE CROISSANCE.....	9
2.4.3	TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE.....	10
2.4.4	TOXICITÉ MITOCHONDRIALE.....	11
2.4.5	MALFORMATIONS CONGÉNITALES.....	12
2.4.6	ATTEINTES CARDIAQUES.....	13
2.4.7	ATTEINTES NEUROLOGIQUES.....	14
2.4.8	ATTEINTES RÉNALES.....	15
2.4.9	ATTEINTES MUSCULO-SQUELETTIQUES.....	15
2.4.10	CANCERS.....	15
3	MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	16
3.1	MODALITÉS DE SUIVI À L'HÔPITAL JEANNE DE FLANDRE DES FEMMES ENCEINTES SÉROPOSITIVES POUR LE VIH ET DE LEURS ENFANTS.....	16
3.1.1	PRISE EN CHARGE MATERNELLE.....	16
3.1.2	MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES ENFANTS NÉS DE MÈRES SÉROPOSITIVES POUR LE VIH.....	17
3.1.2.1	prise en charge néonatale.....	17
3.1.2.2	suiti pédiatrique.....	19
3.2	SCHÉMA DE L'ÉTUDE.....	20
3.3	POPULATION.....	20
3.4	MODE DE RECUEIL DES DONNÉES.....	21
3.5	DONNÉES RECUEILLIES.....	21
3.5.1	DONNÉES MATERNELLES.....	21
3.5.2	DONNÉES OBSTÉTRICALES.....	22
3.5.3	DONNÉES NÉONATALES.....	23
3.5.4	DONNÉES RECUEILLIES À LA PREMIÈRE CONSULTATION DE SUIVI.....	24
3.5.5	DONNÉES RECUEILLIES ENTRE 18 MOIS ET 2 ANS.....	26
3.5.6	DONNÉES RECUEILLIES À 5 ANS.....	28
3.6	ANALYSES STATISTIQUES.....	29
3.6.1	DESCRIPTION.....	29
3.6.2	ANALYSES STATISTIQUES.....	29
4	RÉSULTATS.....	30
4.1	DONNÉES MATERNELLES.....	30
4.1.1	CARACTÉRISTIQUES MATERNELLES.....	30

4.1.2	DÉCOUVERTE DE LA SÉROPOSITIVITÉ ET TRAITEMENT.....	31
4.1.3	ACCOUCHEMENT.....	33
4.2	DONNÉES PÉDIATRIQUES.....	36
4.2.1	DONNÉES NÉONATALES T0.....	36
4.2.1.1	données cliniques.....	36
4.2.1.2	données biologiques.....	37
4.2.2	DONNÉES RECUEILLIES À LA PREMIÈRE CONSULTATION DE SUIVI T1.....	39
4.2.2.1	perdus de vue.....	39
4.2.2.2	données cliniques.....	39
4.2.2.3	données biologiques.....	40
4.2.2.3.1	PCR VIH.....	40
4.2.2.3.2	Données biochimiques.....	40
4.2.2.3.3	Données hématologiques.....	41
4.2.3	DONNÉES RECUEILLIES ENTRE 18 MOIS ET 2 ANS T2.....	42
4.2.3.1	perdus de vue.....	42
4.2.3.2	données cliniques.....	42
4.2.3.3	données biologiques.....	43
4.2.3.3.1	Sérologie VIH.....	43
4.2.3.3.2	Données biochimiques.....	43
4.2.3.3.3	Données hématologiques.....	44
4.2.4	DONNÉES RECUEILLIES À 5 ANS T5.....	44
4.2.5	ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES AU COURS DES DIFFÉRENTES CONSULTATIONS.....	46
5	DISCUSSION.....	48
5.1	POPULATION MATERNELLE ET PRISE EN CHARGE PENDANT LA GROSSESSE ET À L'ACCOUCHEMENT ; COMPARAISON AUX DONNÉES FRANÇAISES ET EUROPÉENNES.....	48
5.2	DEVENIR DES ENFANTS NÉS DE MÈRES SÉROPOSITIVES.....	52
5.2.1	PRÉMATURITÉ.....	53
5.2.2	MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES.....	53
5.2.3	EFFICACITÉ DES MESURES DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-INFANTILE DU VIH.....	54
5.2.4	TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE DE L'EXPOSITION AUX ANTIRÉTROVIRAUX.....	54
5.2.4.1	anémie.....	54
5.2.4.2	lignée blanche.....	55
5.2.5	TOXICITÉ MITOCHONDRIALE.....	56
5.2.6	MALFORMATIONS CARDIAQUES CONGÉNITALES.....	56
5.2.7	AUTRES MALFORMATIONS.....	57
5.2.8	CANCERS.....	57
5.2.9	TROUBLES PSYCHOMOTEURS.....	57
5.2.10	VACCINS.....	57
6	CONCLUSION.....	58
	BIBLIOGRAPHIE.....	60

1 INTRODUCTION

Après l'apparition de la pandémie de VIH, la compréhension de la maladie et de ses différents modes de transmission a progressivement permis de mettre en place, dans les pays développés, une stratégie efficace de prévention de la Transmission Mère-Enfant (TME), la réduisant de 15 à 25% en l'absence de moyens de prévention à moins de 2% actuellement (1), grâce notamment à l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral pendant la grossesse chez les femmes séropositives. En 1994, la zidovudine est le premier médicament antirétroviral à obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché pour la prévention de la TME, après avoir prouvé qu'elle abaissait le taux de transmission à 8% (2). Depuis 2002, la multithérapie « Highly Active Antiretroviral Therapy » (HAART) est recommandée pour toute femme enceinte séropositive, avec pour principal objectif le contrôle de la charge virale maternelle. En effet il est démontré que le principal facteur de prévention de la TME est l'obtention d'une charge virale indétectable à l'accouchement (1). Une prophylaxie par zidovudine chez le nouveau-né pendant 4 à 6 semaines est également actuellement recommandée (3). Si les molécules antirétrovirales utilisées pendant la grossesse ont largement fait la preuve de leur efficacité en terme de prévention de la TME, elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires, et un suivi biologique et clinique chez les enfants exposés in utero et en période néonatale est recommandé jusqu'à l'âge de 2 ans (3).

Le principal objectif de ce travail est d'évaluer jusqu'à l'âge de 2 ans l'état de santé et les effets secondaires de l'exposition in utero et en période néonatale aux antirétroviraux chez les enfants nés à Jeanne de Flandre entre 2008 et 2010 de mères séropositives pour le VIH, et jusqu'à 5 ans pour les enfants nés entre 2006 et 2007. L'objectif secondaire est la description de la population maternelle et de sa prise en charge pendant la grossesse et à l'accouchement.

2 GÉNÉRALITÉS

2.1 HISTOIRE DU VIH

C'est au début des années 1980 que les premières manifestations dues au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) apparaissent, avec la répétition, chez des patients sans antécédent de déficit immunitaire connu, de diverses maladies opportunistes, connues pour affecter habituellement les patients immunodéprimés. Cet ensemble de manifestations opportunistes, associé à l'apparition d'un déficit immunitaire, est baptisé Syndrome d'Immunodéficience Humaine (SIDA). Le rétrovirus à l'origine de l'épidémie est isolé en 1983 (4), initialement nommé Lymphadenopathy Associated Virus (LAV), ou Human T Leukemia Virus type 3 (HTLV3). Le nom de Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sera définitivement adopté en 1986. Si la population classiquement atteinte dans les pays développés au début de l'épidémie est surtout masculine, il est rapidement constaté que le VIH atteint également les femmes, et notamment celles en âge de procréer (5). Le Syndrome d'immunodéficience acquise est également décrit dans la population pédiatrique (6) dans les premières années de l'épidémie. La transmission verticale du SIDA est évoquée dès 1983 (7), et généralement acceptée dès 1986 (8).

2.2 LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

Elle a lieu essentiellement en période périnatale ; en l'absence d'intervention de prévention, le risque de transmission materno-foetale est évalué entre 15 et 25%, (2). Parmi les enfants atteints, 23% ont été infectés pendant la période intra-utérine tardive, 65% pendant l'accouchement et 12 à 14% en post partum, par le biais de l'allaitement maternel (9).

Le mécanisme de transmission pendant l'accouchement s'explique par la présence du virus dans les sécrétions génitales, qui est retrouvé dans 25 à 30% des cas chez les femmes non traitées (10). Le virus peut aussi être retrouvé dans les sécrétions génitales malgré une charge virale plasmatique indétectable, constituant un réservoir viral (11). Le mécanisme de transmission pendant la période intra-utérine est moins clair ; si le virus peut être retrouvé dans le placenta (12), celui-ci semble représenter une barrière la plupart du temps impénétrable. Certains facteurs comme la chorioamniotite, qui altère l'imperméabilité du placenta, ou des contractions utérines, en favorisant les échanges transplacentaires, pourraient être responsable des cas avérés de transmission in utero.

2.3 MOYENS DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

Le principal facteur de risque de TME est une charge virale positive à l'accouchement, supérieure à 500 copies/ml, indépendamment du traitement prophylactique utilisé et du taux de CD4 (1,13). Les autres facteurs de risque sont la prématurité, la prise en charge tardive, et le défaut d'observance du traitement, qui contribuent à un moins bon contrôle de la charge virale (3,13). Il semble qu'un contrôle précoce et prolongé de la charge virale plasmatique permette de réduire encore le taux de transmission résiduel (13). En France, les recommandations pour la prise en charge des patients atteints du VIH, et notamment des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés, sont réunies dans le rapport Yeni (dernière édition parue en 2010).

2.3.1 DÉPISTAGE

Une stratégie efficace de dépistage au préalable est indispensable à la prévention de la transmission materno-infantile du virus. La majorité des mères contaminées étant asymptomatiques au moment de la grossesse (13), il est nécessaire de systématiser le

dépistage du VIH. En France, depuis la loi de janvier 1993, il est systématiquement proposé aux femmes enceintes un dépistage du VIH au cours du premier trimestre de grossesse, qui ne peut être réalisé qu'après accord de la patiente. Actuellement en France, un quart des patientes découvrent leur séropositivité pendant la grossesse (14). Afin d'éviter l'échappement des femmes contaminées au cours de leur grossesse, il est également recommandé de répéter ce test au cours du troisième trimestre chez les femmes séronégatives exposées à un risque viral (séropositivité du père, conduites à risque) ; pour la même raison, le dépistage chez le père est également recommandé au cours de la grossesse.

2.3.2 TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Il existe actuellement 6 classes différentes de médicaments antirétroviraux actifs sur le VIH : Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les antiprotéases (IP) qui peuvent être potentialisés par le ritonavir (IP/r), les inhibiteurs de fusion (IF), les inhibiteurs de CCR5 (ICCR5) et les antiintégrases (II). Les INTI et les INNTI passent la barrière placentaire. Les IP ne passent pas ou peu la barrière placentaire (15). Les IF ne passent pas la barrière placentaire (3). On dispose actuellement de peu de données sur les dernières molécules, elles ne sont donc pas recommandées en première intention lors d'une grossesse.

2.3.2.1 PENDANT LA GROSSESSE

Le traitement antirétroviral est toujours indiqué chez la femme enceinte, dans le but de prévenir la transmission materno-infantile, que ce traitement soit ou non indiqué pour elle-même. Son efficacité est jugée par l'obtention et le maintien d'une charge virale indétectable. En 1994, un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse, la zidovudine (AZT =

Retrovir®) est le premier traitement antirétroviral à obtenir l'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte en prévention de la TME (16) ; une étude prospective multicentrique réalisée en France et aux Etats-unis entre 1991 et 1993 montre un taux de transmission diminué de 67,5% par l'utilisation d'un traitement par Zidovudine par voie orale pendant la grossesse, par voie intraveineuse pendant l'accouchement et pendant les 6 premières semaines de vie par voie orale chez le nouveau-né, versus un traitement par placebo (2). Depuis la fin des années 1990, la multithérapie (Highly Active AntiRetroviral Therapy, « HAART ») est la règle, et elle est recommandée pour toutes les femmes séropositives depuis 2002 (17). Le choix des molécules doit se porter sur celles dont le recul est le plus important concernant l'innocuité pour l'enfant à naître. Selon les recommandations, le traitement de première intention comprend 2 INTI et IP/r, ou 2 INTI associés à 1 INNTI(3).

2.3.2.2 À L'ACCOUCHEMENT

La perfusion prophylactique de zidovudine pendant l'accouchement, poursuivie jusqu'au clampage du cordon, est classiquement réalisée. Cependant des études ont montré qu'en cas de charge virale indétectable au moment de l'accouchement, son absence n'était pas responsable d'une augmentation du taux de TME (1, 18). Depuis 2010, elle n'est donc plus systématiquement recommandée si la charge virale est bien contrôlée et en l'absence d'autre facteur de risque de TME (3).

2.3.2.3 TRAITEMENT NÉONATAL

L'objectif du traitement prophylactique du nouveau-né est de diminuer le risque d'infection après exposition aux sécrétions génitales lors d'un accouchement par voie basse, et de diminuer le risque d'infection postnatale. Le principal risque de transmission postnatale est dû à l'allaitement maternel (19). Bien que la contre-indication de l'allaitement maternel semble largement respectée dans les pays développés, et bien qu'aucune étude n'ait fait la preuve de

son intérêt en terme de réduction du risque de transmission verticale dans le cas d'un traitement anténatal et peripartum efficace et de l'absence d'allaitement maternel, le traitement prophylactique du nouveau-né reste actuellement recommandé (3). Seule la zidovudine possède l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. En effet, il s'agit du médicament dont les connaissances sur les conséquences de l'usage chez le nouveau-né sont le plus documentées. L'intérêt du renforcement du traitement préventif en période néonatale a été prouvé dans le cas où la mère n'a pas été traitée pendant sa grossesse (20). Dans ce cas, une trithérapie est utilisée.

Le cas de la prise en charge de l'enfant prématuré est particulier. Chez celui-ci, le risque de transmission materno-infantile est majorée (21), probablement en partie en raison d'un délai plus court depuis l'introduction du traitement antirétroviral chez la mère (ce qui est en faveur de l'introduction précoce d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte). Il existe peu de données sur la tolérance des différentes molécules par l'enfant prématuré. De plus, la voie orale n'est pas toujours possible chez ces enfants, et seule la zidovudine présente une forme intraveineuse. Les posologies sont moindres chez les enfants prématurés

2.3.3 VOIE D'ACCOUCHEMENT

L'effet préventif de l'accouchement par césarienne a été démontrée dans les cas où la mère ne reçoit aucun traitement antirétroviral, ou dans le cas où elle est traitée par Retrovir en monothérapie (22). La césarienne a donc été recommandée pour toute femme séropositive, dans les pays industrialisés où elle était réalisable, à partir de la fin des années 1990. Puis avec l'avènement des multithérapies préventives, des études ont montré que chez les mères ayant une charge virale indétectable de façon durable, la césarienne ne présentait pas de bénéfice (1). La voie d'accouchement par césarienne présentant en outre des risques majorés pour la mère et pour l'enfant, celle-ci n'est plus recommandée de façon systématique depuis 2002 en

France chez les mères ayant une charge virale durablement indétectable. Selon les dernières recommandations de 2010 (3), la césarienne doit être programmée à 38 semaines d'aménorrhée si la charge virale n'est pas contrôlée à 36 semaines d'aménorrhée, c'est-à-dire si elle reste supérieure à 400 copies/mL, seuil défini arbitrairement devant l'absence actuelle d'étude ayant défini un taux strict au dessus duquel la césarienne programmée serait bénéfique. Des études récentes ne mettent pas en évidence d'intérêt de la césarienne en matière de prévention de la transmission materno-foetale dans le cas d'une rupture prolongée des membranes (23), si la charge virale est indétectable.

2.3.4 CONTRE-INDICATION À L'ALLAITEMENT

Le risque de TME est majoré de 14% (24) en cas d'allaitement maternel. Son éviction, avant l'ère de la généralisation du traitement antirétroviral préventif, a donc eu un effet majeur sur la diminution du taux de transmission materno-infantile du virus. L'allaitement reste donc contre-indiqué dans les pays industrialisés, pour lesquels il existe une alternative raisonnable.

2.4 EFFETS SECONDAIRES DE L'EXPOSITION IN UTERO ET NÉONATALE AUX ANTIRÉTROVIRAUX

Les cohortes d'enfants non infectés nés de mère séropositives sont larges, et le recul est maintenant de presque 20 ans pour la zidovudine. Les moyens existent donc pour permettre la mise en évidence des effets secondaires de ces molécules. Si certains ont été bien établis, tels que les effets hématologiques de la zidovudine (25), pour d'autres la part des choses est plus difficile à établir, étant donné :

- l'hétérogénéité des multithérapies
- la période d'exposition (préconceptionnel, pendant la vie embryonnaire, ou pendant la vie

foetale)

- les interactions avec d'autres médicaments ou autres substances toxiques par les mères
- déficits vitaminiques maternels, etc.

De plus, ces enfants font partie de cohortes pour lesquelles le suivi est intensifié par rapport aux enfants de la population générale, ce qui peut expliquer le taux de malformations diagnostiquées plus important chez eux que dans la population générale.

2.4.1 PRÉMATURITÉ

Dans l'étude française comprenant 13271 enfants nés entre 1990 et 2009, le taux de prématurité chez les femmes enceintes séropositives était de 14,3% entre 2005 et 2009, soit le double de la population générale française, comparé à un taux de prématurité chez les enfants de mères séropositives de 9,2% entre 1990 et 1993 (absence de traitement antirétroviral pendant la grossesse) et à 9,6% entre 1994 et 1996 (monothérapie par zidovudine). La prématurité était significativement associée à la multithérapie (OR 1,69 ; $p < 0,01$) et notamment à la multithérapie comprenant un IP/r. (26). Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude de Townsend (27) menée sur 3384 enfants nés entre 1990 et 2005, et retrouvant 14,1% de naissance prématurée. Plus récemment, une étude américaine parue en 2013 menée sur 1869 enfants associait l'élévation du taux de prématurité à l'utilisation d'IP pendant le premier trimestre de grossesse (28).

2.4.2 TROUBLES DE CROISSANCE

Une étude européenne comprenant 1403 enfants non-infectés, suivis jusqu'à l'âge de 10 ans, ne met pas en évidence de retard de croissance staturo-pondérale par rapport à la population générale, et ne met pas en évidence de différence pour les enfants nés avant 1994 (mise en place de recommandation d'un traitement antirétroviral préventif pour toutes les femmes enceintes séropositives) et après 1994 (29).

Les données françaises portant sur 8192 enfants nés entre 1990 et 2006 ne retrouvent pas d'incidence de la multithérapie sur le pourcentage d'enfant hypotrophe à la naissance, ainsi que sur la taille ou le périmètre crânien de naissance (30).

2.4.3 TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE

L'un des principaux effets secondaires connus des INTI, et notamment de la zidovudine, est l'atteinte des lignées hématologiques, notamment les lignées érythrocytaire et granulocytaire (25).

Une étude thaïlandaise contrôlée randomisée a analysé les conséquences de la durée d'exposition in utero et néonatale à la zidovudine sur les lignées hématologiques (31) :

	Exposition in utero à la zidovudine		p
	< 7,5 semaines n = 512	> 7,5 semaines n = 610	
Hémoglobine (g/dL) médiane	15,8 (14,5-17,2)	15,2 (13,8-16,8)	<0,01
Anémie (%)	11,9	15,4	0,3
Leucocytes (/mm³) médiane	16555 (12450-20800)	15600 (12400- 19770)	0,18
Neutrophiles (/mm³) médiane	10106 (7200-13320)	9551 (6922-12693)	0,5
Lymphocytes (/mm³) médiane	4620 (3264-57750)	6467 (5137-7947)	0,4

	Exposition post-natale à la zidovudine		p
	3 jours n = 479	4 semaines n = 643	
Hémoglobine (g/dL) médiane	9,7 (9-10,3)	9,3 (8,6-10)	<0,01
Anémie (%)	41,4	54,8	<0,01
Leucocytes (/mm³) médiane	10300 (8700-12600)	9900 (8100-11810)	<0,01
Neutrophiles (/mm³) médiane	2477 (1760-3468)	2208 (1521-3085)	0,01
Lymphocytes (/mm³) médiane	6460 (5428-8160)	6467 (5137-7947)	0,4

Une exposition longue in utero à la zidovudine a donc une conséquence sur le taux d'hémoglobine à la naissance. Les enfants traités par 6 semaines de zidovudine en période néonatale ont une hémoglobine plus basse, et également une atteinte de la lignée blanche avec des leucocytes et des neutrophiles abaissés. En revanche il n'est pas constaté de conséquences sur la lignée lymphocytaire.

L'exposition in utero à une multithérapie incluant la zidovudine expose à un risque d'anémie à la naissance plus important (31,32) que lorsque les mères sont traitées par une multithérapie ne comprenant pas de zidovudine ; entre 54,8 (31) et 70,6% (32) des enfants présentaient une anémie après exposition post-natale à la zidovudine de 4 à 6 semaines.

2.4.4 TOXICITÉ MITOCHONDRIALE

La toxicité mitochondriale des INTI est connue, chez l'adulte et l'enfant infectés. En effet les INTI ne sont pas spécifiques de la transcriptase inverse virale, et sont aussi substrats de l'ADN polymérase gamma des mitochondries. Chez l'adulte, cette toxicité est plus importante pour les analogues thymidiniques, comme la zidovudine, ce qui justifie que cette molécule ne soit pas recommandée en première intention, sauf cas particulier comme la grossesse (33). Les INTI passant la barrière placentaire, il est légitime de s'interroger sur leur toxicité mitochondriale sur l'enfant à naître.

Le taux de lactate sanguin peut être utilisé pour une première méthode de dépistage d'une atteinte mitochondriale, notamment chez les enfants asymptomatiques. Chez les 127 enfants non infectés d'une étude espagnole prospective conduite entre 2000 et 2002, le taux de lactate sanguin était significativement plus élevé que dans un groupe témoin, dans 49,6% des cas (34). Parmi ces derniers, le taux de lactate se normalisait dans la première année de vie dans deux tiers des cas. Cependant, la mesure du taux de lactate n'est pas spécifique, pouvant traduire de nombreux diagnostics différentiels, et de plus peut être faussement élevée à cause d'un effort,

ou d'une durée trop longue d'acheminement au laboratoire (35).

Concernant la mise en évidence des éventuelles conséquences cliniques d'une toxicité mitochondriale des INTI, une des difficultés rencontrées dans les différentes études est l'hétérogénéité des manifestations d'une atteinte mitochondriale, celle-ci se manifestant classiquement dans les tissus à forte demande énergétique, tels que le muscle cardiaque, le muscle squelettique ou le système nerveux central (35), mais peut en réalité atteindre tous les systèmes, et notamment avoir des conséquences sur l'hématopoïèse (36).

2.4.5 MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Le taux global de malformations congénitales dans la population générale, évalué dans certaines études à 3% des naissances (37), n'est pas aisé à définir, car le dépistage et le suivi y sont hétérogènes, alors que les enfants exposés in utero aux antirétroviraux bénéficient d'un suivi systématique. Concernant une augmentation de l'incidence des malformations congénitales chez les enfants exposés, les différentes études menées sont divergentes, certaines retrouvent une augmentation du taux de malformations chez les enfants exposés, d'autres non.

Cohorte	ECS (38)	NSHPC (38)	IMPAACT (37)
Type d'étude	prospective	prospective	prospective
lieu	Europe	Royaume-Uni Irlande	Etats-Unis
Années naissance	1986-2003	1990-2007	2002-2007
Taux de malformations	27/1747 1,6%	232/8242 2,8%	61/1112 5,49%

Tableau 1: Taux de malformations retrouvées dans différentes grosses études de cohorte chez les enfants non-infectés exposés in vitro à une thérapie antirétrovirale préventive. ECS : European Collaborative Study ; NSHPC : National Study of HIV in Pregnancy and Childhood ; IMPAACT : International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trial Group

2.4.6 ATTEINTES CARDIAQUES

Différentes études prospectives retrouvent une prévalence augmentée de malformations cardiaques congénitales chez les enfants non-infectés exposés in utero aux antirétroviraux, par rapport au taux de 0,6% de malformations cardiaques congénitales retrouvées dans la population générale (40) :

Etude	PACTG 316 (41)	PACTG 219/219C (42)	IMPAACT (37)
Revue	J Perinat Med	Pediatr Infect Dis	Pediatr Infect Dis
Année parution	2011	2011	2012
Lieu	Etats-Unis Brésil Bahamas Europe	Etats-Unis	Etats-Unis
Années naissance	1997-2000	1992-2006	2002-2007
Taux malformations	22/1414 1,6%	38/5931 1,7%	33/1112 2,97%
Type malformations	2 anomalies conotruncales 6 anomalies obstructives du cœur droit 2 anomalies obstructives du cœur gauche 13 CIA, CIV, artère coronaire unique, 2 cardiomyopathies	22 CIV 15 CIA 5 CA ouvert 1 hypertrophie atriale gauche 1CAV 1 hypertrophie ventriculaire	Non spécifiés
Exposition 1^{er} trimestre/exposition plus tardive	0,8%/0,3% (p=0,02)	OR 2,11 (CI 1,07-4,16)	Non spécifiée

Tableau 2: Malformations cardiaques retrouvées selon les différentes études. CIA : communication inter-auriculaire ; CIV : communication inter-ventriculaire ; CA : canal artériel ; CAV : canal auriculoventriculaire

Sur le plan fonctionnel, l'étude prospective de Lipshultz comparant sur les premiers 24 mois de vie deux groupes, de 136 et 216 enfants, les premiers ayant été exposé in utero à une thérapie antirétrovirale et les seconds non, mettait en évidence chez les enfants exposés une réduction de la masse ventriculaire gauche , un septum interventriculaire plus fin , et également une

augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la contractilité. Tous ces effets étaient plus marqués chez les filles (43). L'hypothèse d'une conséquence de la toxicité mitochondriale des INTI est avancée par les auteurs. Des études chez l'animal exposé in utero aux INTI ont montré une atteinte mitochondriale cardiaque et un amincissement progressif de la paroi postérieure du ventricule gauche (44).

2.4.7 ATTEINTES NEUROLOGIQUES

L'efavirenz est un INNTI suspecté de longue date d'être tératogène pour le système nerveux central chez l'homme, comme cela a été prouvé chez l'animal (45) ; il est de ce fait contre-indiqué dans les pays industrialisés chez la femme enceinte, chez qui ont été rapportés des cas d'anomalie de fermeture du tube neural (46). S'il est actuellement recommandé de suspendre l'efavirenz chez les femmes enceintes dont le traitement préconceptionnel comprenait cette molécule (3), plusieurs études remettent en cause la responsabilité de l'efavirenz dans les anomalies de fermeture du tube neural (47,48).

Concernant le développement neurologique, une étude américaine prospective multicentrique, comprenant 1840 enfants nés entre 1993 et 2006, ne montre pas de différence à 2 ans, chez les enfants non infectés exposés ou non-exposés in utero aux antirétroviraux (49).

Une dysfonction mitochondriale peut se traduire par une atteinte neurologique ; mais là encore les éventuelles conséquences cliniques d'une toxicité mitochondriale de l'exposition aux INTI in utero est difficile à mettre en évidence : elles sont évoquées pour la première fois en 1999 dans une étude française rétrospective présentant 8 enfants non infectés, exposés in utero à la zidovudine et présentant des déficits de la chaîne respiratoire avec pour 5 d'entre eux des symptômes neurologiques (50). Une étude prospective française parue en 2003, portant sur 2644 enfants exposés in utero, présentaient 12 enfants présentant une atteinte neurologique, et un déficit profond d'un des complexes de la chaîne respiratoire (pour 10 d'entre eux) ou une

histologie typique d'atteinte mitochondriale (pour 2 d'entre eux), soit une incidence à 18 mois de vie de 0,26% contre 0,01% de maladies neuro-mitochondriales dans la population pédiatrique générale (50). Cependant peu d'études sont venues depuis confirmer ou infirmer cette hypothèse.

2.4.8 ATTEINTES RÉNALES

L'exposition in utero aux antirétroviraux ne paraît pas présenter une augmentation du risque de malformations rénales congénitales par rapport à la population générale (37,38,39). Chez l'adulte, l'atteinte tubulaire et glomérulaire après plusieurs mois de traitement par tenofovir (3), et la surveillance rénale fait partie des bonnes pratiques cliniques ; l'exposition in utero ne semble pas avoir de conséquence sur la fonction rénale des nouveaux-nés (51).

2.4.9 ATTEINTES MUSCULO-SQUELETTIQUES

Le taux global de malformations musculo-squelettiques rapportées dans les différentes études de cohorte varient de 0,6 à 1,3% (12,17,25). Cependant les anomalies rapportées dans ces études sont hétérogènes et de sévérité variable.

2.4.10 CANCERS

Les INTI interagissant tous avec l'ADN humain (3), leur génotoxicité est une des préoccupations concernant leur utilisation. Dans une cohorte prospective française de 9127 enfants exposés in utero aux INTI entre 1984 et 2007 et non-infectés, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative du taux de cancer par rapport à la population générale (10 cas versus 9,6 attendu). Il était cependant noté 5 cas de cancer du système nerveux central, avec une incidence augmentée par rapport à la population générale (2,1 attendu) (51).

3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1 MODALITÉS DE SUIVI À L'HÔPITAL JEANNE DE FLANDRE DES FEMMES ENCEINTES SÉROPOSITIVES POUR LE VIH ET DE LEURS ENFANTS

3.1.1 PRISE EN CHARGE MATERNELLE

Les femmes enceintes séropositives sont prises en charge selon un protocole établi d'après les recommandations du rapport Yeni. Le suivi immuno-virologique et obstétrical est mené entre les consultations prénatales de la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre et le service de maladies infectieuses du Centre Hospitalier Dron à Tourcoing. Si la femme enceinte reçoit déjà un traitement lors de la découverte de sa grossesse, celui-ci doit être poursuivi s'il est efficace, c'est-à-dire assurant une charge virale inférieure à 50 copies/ml, s'il est bien toléré et s'il ne comprend pas de molécule contre-indiquée pendant la grossesse.

Si la femme enceinte n'est pas traitée lors de la découverte de la grossesse, et que l'avancée seule de la maladie ne justifie pas d'un traitement, le traitement est débuté à 12 semaines d'aménorrhée s'il existe un risque d'accouchement prématuré, ou si la charge virale est élevée (plus de 10000 copies/ml), afin de réduire le temps où le fœtus est exposé à une charge virale élevée, et de diminuer le risque de charge virale élevée au moment de l'accouchement. En dehors de ces situations, il est actuellement recommandé de débiter le traitement au plus tard vers 26 semaines d'aménorrhée, avec les molécules recommandées pendant la grossesse, dans l'objectif de diminuer la charge virale et donc le risque de TME.

Un génotypage de résistance est réalisé avant l'introduction du traitement. Dans tous les cas, le traitement est à poursuivre au moins jusqu'au jour de l'accouchement (3).

Un bilan de tolérance est fait à 15 jours de l'instauration du traitement, et un bilan d'efficacité (charge virale, immunophénotypage lymphocytaire) est effectué à 1 mois puis mensuellement.

Les antirétroviraux sont dosés au troisième trimestre.

CV à 36 SA	Voie d'accouchement	Si travail spontané ou rupture après 34 SA
< 400 copies/mL	Voie basse	Voie basse si col favorable, sinon césarienne
	Rompre le plus tard possible	
> 400 copies/mL	Césarienne programmée à 38,5 SA	Voie basse si accouchement prévisible dans les 2h, sinon césarienne

L'accouchement est encadré par une perfusion de zidovudine, à débiter 4h avant la césarienne quand celle-ci est programmée, dès que possible quand la césarienne est réalisée en urgence, et dès l'entrée en travail dans le cas d'une voie basse

3.1.2 MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES ENFANTS NÉS DE MÈRES SÉROPOSITIVES POUR LE VIH

3.1.2.1 PRISE EN CHARGE NÉONATALE

La prise en charge à la naissance et pendant la période néonatale de l'enfant né de mère séropositive pour le VIH est régi par un protocole établi par le Groupe d'Etude en Néonatalogie (GEN) du Nord-Pas-de-Calais (annexe 1). A la naissance, l'enfant est manipulé avec des gants jusqu'au bain antiseptique, qui est le plus précoce possible, par Hibiscrub ou Dakin dilué. Les gestes invasifs, et notamment les aspirations naso-pharyngées ou gastriques, sont à éviter.

L'allaitement est contre-indiqué.

Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être obtenu pour pouvoir si nécessaire mettre en œuvre sans délai les mesures préventives chez le nouveau-né.

Un traitement par Retrovir est débuté chez le nouveau-né le plus tôt possible, idéalement avant 4 heures de vie. Chez le nouveau-né à terme, ce traitement est administré par voie orale à la posologie de 4mg/kg/12h. Si la voie orale est impossible, il est administré par voie intraveineuse, à la posologie de 1mg/kg/6h.

Pour les prématurés nés entre 30 et 35 semaines d'aménorrhée, en raison d'une moins bonne tolérance du traitement, les posologies sont diminuées à 2mg/kg/12h pendant les 2 premières semaines, puis 3mg/kg/12h pendant les 4 semaines suivantes.

Pour les prématurés nés avant 30 semaines d'aménorrhée, les posologies sont de 2mg/kg/12h pendant 4 semaines, puis 3mg/kg/12h pendant 2 semaines.

Le flacon de Retrovir contenant une quantité suffisante pour la totalité des 6 semaines de traitement est donné aux parents pour le retour au domicile.

En cas de risque majorée de transmission materno-foetale :

- charge virale détectable au moment de l'accouchement
- traitement mal suivi, ou introduit tardivement (après 28 semaines d'aménorrhée)
- accouchement en contexte infectieux

il est discuté au cas par cas du renforcement du traitement antirétroviral chez le nouveau-né.

Le nouveau-né bénéficie de 2 examens pédiatriques complets comme tout nouveau-né, le premier avant les 24 premières de vie et le second avant la sortie.

Un bilan biologique sanguin est réalisé systématiquement chez le nouveau-né, couplé avec le test de Guthrie à 3 jours de vie, avec une Numération Formule Sanguine, un immunophénotypage lymphocytaire, le dosage des enzymes hépatiques et de la créatininémie, et une PCR VIH.

La demande de prise en charge à 100% est faite en maternité par le pédiatre ayant examiné l'enfant, et les mesures sociales éventuellement nécessaires sont mises en œuvre avant la sortie pour optimiser l'observance au traitement et au suivi ultérieur.

Dans la mesure des possibilités, la mère est vue pendant son séjour en suite de naissances par le pédiatre qui suivra son enfant ultérieurement ; la date de première consultation entre 4 et 8 semaines de vie est communiquée à la mère avant sa sortie de maternité.

La vaccination par le BCG est contre-indiquée jusqu'au diagnostic de non-contamination. Le reste du calendrier vaccinal doit être suivi normalement.

3.1.2.2 SUIVI PÉDIATRIQUE

L'hôpital Jeanne de Flandre est un des 90 sites intégrés dans l'Enquête Périnatale Française (14), cohorte VIH mère-enfant créée en 1986, ayant inclus plus de 10000 couples mère-enfant depuis sa création, et dont les objectifs sont d'améliorer la prise en charge de la femme enceinte séropositive pour le VIH, de déterminer les risques de transmission verticale résiduelle, et d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la tolérance des antirétroviraux. Tous les sites intégrés dans cette cohorte suivent un protocole de suivi commun : les enfants sont vus en consultation entre 4 et 8 semaines de vie, à 2 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an, entre 18 et 24 mois, puis une fois par an jusqu'à l'âge de 6 ans.

- **Diagnostic d'infection/de non-infection**

Le diagnostic sérologique est impossible jusqu'à l'âge de 16 à 18 mois en raison de la présence des anticorps maternels. La recherche du virus chez le nouveau-né et le nourrisson est donc réalisé par PCR.

Pour affirmer le diagnostic d'infection, il faut deux prélèvements positifs.

Pour affirmer le diagnostic de non-infection, il faut deux prélèvements négatifs, dont le

deuxième réalisé au moins un mois après l'arrêt de tout traitement antirétroviral. En effet, l'utilisation de multithérapie préventive pendant la grossesse rend la sensibilité des tests diagnostiques moindre (14).

La PCR précoce, réalisée à 3 jours de vie, n'est informative que si elle est positive ; elle traduit dans ce cas une transmission in utero (53). En pratique, et selon les recommandations préconisées par le rapport Yeni, le virus est recherché une première fois à la naissance, puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois, et une sérologie est réalisée entre 18 mois et 2 ans, à l'occasion des consultations systématiques de suivi.

3.2 SCHÉMA DE L'ÉTUDE

L'étude est descriptive, menée rétrospectivement dans le service de la maternité de niveau III du centre hospitalier régional universitaire Jeanne de Flandre, à Lille, Nord-Pas-de-Calais.

3.3 POPULATION

Ont été inclus dans l'étude tous les couples mère-enfant, dont la mère est séropositive connue pour le VIH au moment de son accouchement, et dont l'enfant est né à la maternité Jeanne de Flandre, ou hospitalisé à la maternité Jeanne de Flandre en période de suite de naissance, dans le cas d'un accouchement à domicile. La période étudiée va des années 2006 à 2010 incluse.

3.4 MODE DE RECUEIL DES DONNÉES

Les données concernant la grossesse et la période néonatale ont été recueillies dans les dossiers obstétricaux papiers ainsi que dans les courriers informatisés conservés dans le logiciel Sillage. Les données concernant le suivi régulier des enfants ont été recueillies dans les dossiers médicaux pédiatriques et également grâce au logiciel Sillage.

3.5 DONNÉES RECUEILLIES

Les données recueillies concernaient la prise en charge de la mère pendant sa grossesse et son accouchement, et les données concernant l'enfant à la naissance (T0). Pour le suivi, les données recueillies étaient celles de la première consultation entre 4 et 8 semaines de vie (T1), puis à 2 ans (T2), et également à 5 ans (T5) pour les enfants nés en 2006 et 2007.

3.5.1 DONNÉES MATERNELLES

Afin de décrire les caractéristiques de la population maternelle, les données suivantes étaient recueillies les concernant :

- l'origine géographique, définie par leur lieu de naissance, les possibilités étant la France, l'Afrique subsaharienne, le Maghreb ou l'Asie ;
- la toxicomanie intra-veineuse, qu'elle soit ancienne ou actuelle au moment de la grossesse, lorsqu'elle était mentionnée dans le dossier médical ;
- la précarité, la mère étant considérée comme ayant un statut précaire si elle était seule (sans compagnon lors de sa grossesse), vivant en foyer, réfugiée, sans papier, mineure, ou sans travail ainsi que son compagnon ;

- l'âge maternel au moment de l'accouchement ;
- la parité ;
- le moment de découverte de la séropositivité, selon que celle-ci était connue avant la grossesse, découverte au cours du dépistage systématique en cours de grossesse, ou découverte au moment de l'accouchement ;
- le type de VIH, selon qu'il s'agissait du VIH 1 ou 2 ;
- les infections associées par les hépatites B et C chroniques.

3.5.2 DONNÉES OBSTÉTRICALES

Afin de décrire les caractéristiques de la prise en charge obstétricale et leur évolution dans le temps, les données suivantes étaient recueillies :

- la période d'introduction du traitement antirétroviral, selon qu'il avait été introduit avant le début de la grossesse, avant la 12^{ème} semaine d'aménorrhée, entre la 12^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée, ou tardivement après la 26^{ème} semaine d'aménorrhée, ou l'absence de tout traitement antirétroviral pendant la grossesse ;
- le type de traitement antirétroviral pris pendant la grossesse, selon les molécules et leur association ;
- le mode d'accouchement, selon qu'il s'agissait d'une césarienne pour raison uniquement prophylactique, d'une césarienne pour une autre raison ou d'une voie basse ;
- la réalisation d'une perfusion de Retrovir pendant le travail ;
- le contexte infectieux pendant l'accouchement, selon qu'il existait une rupture des membranes prolongées de plus de 12 heures, une chorioamniotite ou l'absence de contexte infectieux ;
- la charge virale à l'accouchement, selon qu'elle était inférieure à 50copies/ml (seuil de

détection du laboratoire à l'hôpital Jeanne de Flandre), entre 50 et 10000 copies/ml, ou supérieure à 10000 copies/ml ;

- le taux de lymphocytes TCD4+ au moment de l'accouchement, selon qu'il était supérieur à 500/mm³, entre 200 et 500/ mm³, ou inférieur à 200/ mm³.

3.5.3 DONNÉES NÉONATALES

Afin de décrire les caractéristique concernant l'enfant à la naissance et pendant la période néonatale, les données suivantes étaient recueillies :

- l'existence d'une prématurité, celle-ci étant définie comme un terme de naissance inférieur à 37 semaines d'aménorrhée ;
- l'existence d'une hypotrophie pondérale à la naissance, celle-ci étant définie par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour le terme selon les courbes de Lubchenko ;
- l'existence d'une microcéphalie à la naissance, celle-ci étant définie par un périmètre cranien de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour le terme, selon les courbes de Luchenko ;
- l'existence de malformations cardiaques, neurologiques, réno-urinaires, musculo-squelettiques, ou autre malformation, constatées à la naissance ou pendant le séjour en suite de naissances ou en néonatalogie ;

Les données suivantes du bilan biologique réalisé systématiquement à 3 jours de vie étaient également recueillies :

- la positivité de la PCR VIH
- l'existence d'une anémie, celle-ci étant définie comme sévère si le taux d'hémoglobine était inférieur à 10g/dL, modérée si ce taux était compris entre 10 et 14 g/dL, ou absente

si ce taux était supérieur à 14g/dL ;

- l'existence d'une leucopénie, celle-ci étant définie par un taux de leucocytes inférieur à $4000/\text{mm}^3$;
- l'existence d'une neutropénie, celle-ci étant définie comme sévère si le taux de neutrophiles était inférieur à $500/\text{mm}^3$, modérée si ce taux était compris entre 500 et $1500/\text{mm}^3$, et absente si ce taux était supérieure à $1500/\text{mm}^3$;
- l'existence d'une thrombopénie, celle-ci étant définie comme un taux de plaquettes inférieur à $150000/\text{mm}^3$;
- l'existence d'un déficit en lymphocytes TCD4+, ce déficit était défini comme sévère si le pourcentage de lymphocytes TCD4+ était inférieure à 15% des lymphocytes totaux, modéré si ce pourcentage était entre 15 et 25% , et absent si ce pourcentage était supérieure à 25% ;
- l'existence d'une baisse du rapport lymphocytes TCD4+/lymphocytes TCD8+, celui-ci étant défini comme normal s'il était supérieur à 2, et abaissé s'il était inférieur à 2 ;
- l'existence d'une cytolyse hépatique, celle-ci étant définie comme une élévation de l'alanine amino transférase et/ou de l'aspartate amino transférase, par rapport à la norme établie par le laboratoire ;
- l'existence d'une élévation de la créatinine sanguine, prédictive d'une insuffisance rénale ; celle-ci était définie comme une créatinine sanguine supérieure à 6,25mg/L à 3 jours de vie (54) ;

3.5.4 DONNÉES RECUEILLIES À LA PREMIÈRE CONSULTATION DE SUIVI

Dans le cadre du suivi systématique des enfants nés de mère VIH, il était programmée pour tous les enfants une première consultation de suivi entre 4 et 8 semaines de vie. Les données

recueillies à cette occasion sont les suivantes :

- l'observance du traitement par Retrovir, laissée à l'appréciation du médecin, selon que celle-ci était jugée complète, incomplète, ou nulle ;
- la notion d'un allaitement maternel depuis la naissance ;
- l'existence d'un retard pondéral, défini par un poids inférieur au 90^{ème} percentile pour l'âge corrigé selon les courbes de Sempé ;
- l'existence d'une microcéphalie, celle-ci étant définie comme un périmètre crânien inférieur au 90^{ème} percentile pour l'âge corrigé selon les courbes de Sempé ;
- l'existence d'un retard statural, défini comme une taille inférieure au 90^{ème} percentile pour l'âge corrigé, selon les courbes de Sempé ;
- la présence d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie ;
- l'apparition de convulsions depuis la naissance ;
- le diagnostic depuis la sortie de la maternité ou de la néonatalogie de malformations cardiaque, neurologique, réno-urinaire, musculo-squelettique ou autre ;

Les données biologiques suivantes étaient également recueillies :

- la positivité de la PCR VIH ;
- l'existence d'une anémie, celle-ci étant définie comme sévère si le taux d'hémoglobine était inférieur à 10g/dL, modérée si ce taux était compris entre 10 et 12 g/dL, ou absente si ce taux était supérieur à 12g/dL ;
- l'existence d'une leucopénie, celle-ci étant définie par un taux de leucocytes inférieur à 4000/mm³ ;
- l'existence d'une neutropénie, celle-ci étant définie comme sévère si le taux de neutrophiles était inférieur à 500/mm³, modérée si ce taux était compris entre 500 et 1500/mm³, et absente si ce taux était supérieure à 1500/mm³ ;

- l'existence d'une thrombopénie, celle-ci étant définie comme un taux de plaquettes inférieur à 150000/mm³ ;
- l'existence d'un déficit en lymphocytes TCD4+, e déficit était défini comme sévère si le pourcentage de lymphocytes TCD4+ était inférieure à 15% des lymphocytes totaux, modéré si ce pourcentage était entre 15 et 25% , et absent si ce pourcentage était supérieure à 25% ;
- l'existence d'une baisse du rapport lymphocytes TCD4+/lymphocytes TCD8+, celui-ci étant défini comme normal s'il était supérieur à 2, et abaissé s'il était inférieur à 2
- l'existence d'une cytolysse hépatique, celle-ci étant définie comme une élévation de l'alanine amino transférase et/ou de l'aspartate amino transférase, par rapport à la norme établie par le laboratoire ;
- l'existence d'une élévation de la créatinine sanguine ;
- l'existence d'une hyperlactatémie, celle-ci étant définie comme un lactate sanguin supérieur à 3 mmol/L (54);

3.5.5 DONNÉES RECUEILLIES ENTRE 18 MOIS ET 2 ANS

Dans le cadre de leur suivi systématique, une consultation était programmée entre 18 mois et 2 ans. Les données recueillies à cette occasion étaient les suivantes :

- l'existence d'un retard pondéral, défini par un poids inférieur au 90^{ème} percentile pour l'âge corrigé selon les courbes de Sempé ;
- l'existence d'une microcéphalie, celle-ci étant définie comme un périmètre crânien inférieur au 90^{ème} percentile pour l'âge corrigé selon les courbes de Sempé ;
- l'existence d'un retard statural, défini comme une taille inférieure au 90^{ème} percentile pour l'âge corrigé, selon les courbes de Sempé ;
- la présence d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie ;

- l'apparition de convulsions depuis le précédent recueil ;
- le diagnostic depuis le dernier recueil de malformations cardiaque, neurologique, réno-urinaire, musculo-squelettique ou autre ;
- le développement psychomoteur, avec évaluation du langage, de la scolarisation, du contrôle sphinctérien ;
- le diagnostic depuis le dernier recueil d'un cancer ;
- le fait que les vaccins soient ou non à jour (réalisation à 18 mois des vaccins recommandés, hors méningite, c'est-à-dire 4 injections de vaccins pentavalents, 3 injections du vaccins anti-hépatite B, 2 injections de vaccins anti-pneumocociques, et 2 injections de vaccins anti rougeole-oreillons-rubéole)

Les données biologiques suivantes étaient également recueillies :

- la recherche de la séroréversion (disparition des anticorps maternels) ;
- l'existence d'une anémie, celle-ci étant définie comme sévère si le taux d'hémoglobine était inférieur à 10g/dL, modérée si ce taux était compris entre 10 et 12 g/dL, ou absente si ce taux était supérieur à 12g/dL ;
- l'existence d'une leucopénie, celle-ci étant définie par un taux de leucocytes inférieur à 4000/mm³ ;
- l'existence d'une neutropénie, celle-ci étant définie comme sévère si le taux de neutrophiles était inférieur à 500/mm³, modérée si ce taux était compris entre 700 et 1500/mm³, et absente si ce taux était supérieure à 1500/mm³ ;
- l'existence d'une thrombopénie, celle-ci étant définie comme un taux de plaquettes inférieur à 150000/mm³ ;
- l'existence d'un déficit en lymphocytes TCD4+, ce déficit était défini comme sévère si la quantité de lymphocytes était inférieure à 700/mm³, modéré si cette quantité était entre

700 et 1500/mm³, et absent si cette quantité était supérieure à 1500/mm³ ;

- l'existence d'une baisse du rapport lymphocytes TCD4+/lymphocytes TCD8+, celui-ci étant défini comme normal s'il était supérieur à 2, et abaissé s'il était inférieur à 2
- l'existence d'une cytolysé hépatique, celle-ci étant définie comme une élévation de l'alanine amino transférase et/ou de l'aspartate amino transférase, par rapport à la norme établie par le laboratoire ;
- l'existence d'une élévation de la créatinine sanguine,
- l'existence d'une hyperlactatémie, celle-ci étant définie comme un lactate sanguin supérieur à 3 mmol/L ;

3.5.6 DONNÉES RECUEILLIES À 5 ANS

Dans le cadre de leur suivi systématique, une consultation était programmée à 5 ans. Les données recueillies à cette occasion étaient les suivantes :

- l'existence d'un retard pondéral, défini par un poids inférieur au 90^{ème} percentile pour l'âge corrigé selon les courbes de Sempé ;
- l'existence d'un retard statural, défini comme une taille inférieure au 90^{ème} percentile pour l'âge corrigé, selon les courbes de Sempé ;
- la présence d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie ;
- l'apparition de convulsions depuis le précédent recueil ;
- le diagnostic depuis le dernier recueil de malformations cardiaque, neurologique, réno-urinaire, musculo-squelettique ou autre ;
- le développement psychomoteur ;
- le diagnostic depuis le dernier recueil d'un cancer ;
- le fait que les vaccins soient ou non à jour (rattrapage du calendrier vaccinal à 18 mois

dans le cas ou celui-ci n'était pas à jour lors du précédent recueil)

Il n'était pas recueilli de façon systématique de données biologiques à cette occasion, si l'état clinique de l'enfant ne le justifiait pas.

3.6 ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques étaient réalisées par les statisticiens de l'unité de Biostatistiques de la Plateforme d'Aide Méthodologique du Pôle de Santé Publique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Le logiciel statistique utilisé était le logiciel SAS (Statistical Analysis System) version 9.2.

3.6.1 DESCRIPTION

Les variables qualitatives étaient décrites en terme de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques étaient décrites en terme de médiane, des données interquartiles, ainsi que de moyenne et d'écart-type.

3.6.2 ANALYSES STATISTIQUES

Il était réalisé des comparaisons de fréquence avec le test de Khi-2, ou avec le test de Fisher exact (pour les effectifs faibles).

L'évolution dans le temps des variables qualitatives était analysée à l'aide du test de Cochran-Armitage.

La comparaison des distributions était réalisée à l'aide du test U de Mann-Whitney.

Pour l'évolution dans le temps entre plusieurs mesures numériques, le test de Wilcoxon apparié était utilisé dans le cas ou il y avait deux mesures, et une analyse de la variance en mesures répétées étaient utilisée dans le cas où il y avait au minimum trois mesures. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatif si p était inférieur ou égal à 0,05.

4 RÉSULTATS

4.1 DONNÉES MATERNELLES

4.1.1 CARACTÉRISTIQUES MATERNELLES

		N (%)
Origine maternelle	France	19 (21,8)
	Afrique subsaharienne	65 (74,7)
	Maghreb	2 (2,3)
	Asie	1 (1,2)
Parité	1	26 (29,9)
	2	28 (32,2)
	3	17 (19,5)
	4	11 (12,6)
	5	5 (5,8)
Précarité sociale	Oui	15 (23,8)
	Non	72 (82,8)
Toxicomanie	Oui	4 (4,6)
	Non	82 (95,4)
Infections chroniques associées	Hépatite B	8 (9,2)
	Hépatite C	3 (3,5)
Sérotype	VIH-1	86 (98,9)
	VIH-2	1 (1,1)

Tableau 3: Caractéristiques maternelle

4.1.2 DÉCOUVERTE DE LA SÉROPOSITIVITÉ ET TRAITEMENT

	2006 N = 18 n (%)	2007 N = 13 n (%)	2008 N = 24 n (%)	2009 N = 11 n (%)	2010 N = 21 n (%)	Total N = 87 n (%)
Découverte séropositivité						
- antérieure à la grossesse	13 (72,2)	10 (76,9)	22 (91,7)	10 (90,9)	19 (90,5)	74 (85,1)
- pendant la grossesse	5 (27,8)	3 (23,1)	2 (8,3)	1 (9,1)	2 (9,5)	13 (14,8)
- à l'accouchement	0	0	0	0	0	0
Période introduction traitement						
- préconceptionnel	9 (50)	9 (69,2)	7 (29,2)	8 (72,7)	13 (61,9)	46 (52,9)
- avant 12 SA	0	0	1 (4,2)	0	0	1 (1,15)
- entre 12 et 26 SA	6 (6,9)	3 (23,1)	13 (54,2)	3 (23,1)	3 (27,3)	33 (37,93)
- après 26 SA	3 (3,5)	1 (7,69)	3 (12,5)	0	0	7 (8,1)
- à l'accouchement	0	0	0	0	0	0

Tableau 4: Découverte de la séropositivité et introduction du traitement

Avec le test de tendance de Cochran-Armitage, il n'était pas mis en évidence dans notre étude d'évolution dans le temps de la période de découverte de la séropositivité ($p = 0,0721$), de la période d'introduction du traitement ($p = 0,12$) ou des combinaisons de molécules utilisées.

Seules 2 femmes étaient traitées par une monothérapie, dans les 2 cas par du Kaletra, l'une ayant accouché en 2008 et l'autre en 2010 (cadre étude Primeva). 51 soit 57,5% d'entre elles recevaient une multithérapie par Combivir et Kaletra (2INTI et 1IP), et 82 femmes soit 95,35%

d'entre elles recevaient au moins un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse.

Molécules antirétrovirales	N (%)
INTI	
Combivir® : lamivudine + zidovudine	61 (70,1)
Kivexa® : lamivudine + abacavir	9 (10,3)
Viread® : tenofovir	2 (2,3)
Retrovir® : zidovudine	2 (2,3)
Ziagen® : abacavir	3 (3,4)
Videx® : didanosine	2 (2,3)
Emtriva® : emtricitabine	2 (2,3)
Epivir® : lamivudine	8 (9,2)
INNTI	
Viramune® : nevirapine	12 (13,8)
IP	
Kaletra® : lopinavir/ritonavir	66 (75,9)
Reyataz® : atazanavir	7 (8)
Norvir® : ritonavir	9 (10,3)
Prezista® : darunavir	1 (1,1)
Invirase® : saquinavir	1 (1,1)
Inhibiteur de l'intégrase	
Isentress® : raltegravir	1 (1,1)

Tableau 5: Molécules utilisées pendant la grossesse

4.1.3 ACCOUCHEMENT

	Césarienne prophylactique n (%)	Césarienne pour autre raison n (%)	Voie basse n (%)
2006	8 (44,44)	4 (22,22)	6 (33,3)
2007	2 (15,4)	4 (30,8)	7 (53,9)
2008	6 (25)	13 (54,2)	5 (20,8)
2009	2 (18,2)	5 (45,5)	4 (36,4)
2010	0	14 (66,7)	7 (33,3)
Total	18 (20,7)	40 (46)	29 (33,3)
		58 (66,7)	29 (33)

Tableau 6: Voie d'accouchement

Avec le test de Cochran-Armitage, il n'était pas mis en évidence dans notre étude d'évolution du taux de césarienne entre 2006 et 2010 ($p = 0,89$).

Période d'introduction du traitement antirétroviral	Charge virale à l'accouchement		p
	DéTECTABLE >50copies/mL	IndéTECTABLE <50 copies/mL	
Avant la grossesse	1	45	
Après la grossesse	12	29	0,0004

Tableau 7: Charge virale maternelle à la naissance en fonction de la période d'introduction du traitement antirétroviral

	Oui	Non
Perfusion Retrovir per partum	86	1 (accouchement au domicile)
Contexte infectieux per partum		
- rupture prolongée	10	76
- chorioamniotite	0	87

Tableau 8: Conditions d'accouchement

	2006 N = 18 n (%N)	2007 N = 13 n (%N)	2008 N = 24 n (%N)	2009 N = 11 n (%N)	2010 N = 21 n (%N)	Total N = 87 n (%N)
Charge virale accouchement						
- indétectable	16 (88,9)	12 (92,3)	19 (79,2)	9 (81,8)	18 (85,7)	74 (85,1)
- entre 50 et 10000 copies/mL	2 (11,1)	1 (7,6)	4 (16,7)	2 (18,2)	2 (9,5)	11 (12,6)
- supérieure à 10000 copies/mL	0	0	1 (4,2)	0	1 (4,8)	2 (2,3)
Taux de LTCD4 accouchement						
- inconnu	2 (11,1)	1 (7,7)	1 (4,17)	0	3 (14,3)	7 (8,1)
- supérieur à 500/mm ³	4 (22,2)	0	3 (12,5)	0	2 (9,5)	9 (10,3)
entre 200 et 500/mm ³	7 (38,9)	5 (38,5)	12 (50)	4 (36,4)	7 (3,3)	35 (40,2)
- inférieur à 200/mm ³	5 (27,8)	7 (53,9)	8 (33,3)	7 (63,6)	9 (42,8)	36 (41,4)

Tableau 9: Charge virale et taux de lymphocytes TCD4+ maternels à l'accouchement

4.2 DONNÉES PÉDIATRIQUES

4.2.1 DONNÉES NÉONATALES T0

4.2.1.1 DONNÉES CLINIQUES

Filles	38 (43,7%)
Garçons	49 (56,3%)
Naissance multiple	0

	Oui n (%)	Non n (%)
Prématurité	6 (6,9)	81 (93,1)
Hypotrophie	4 (4,6)	83 (95,4)
Microcéphalie	2 (2,3)	85 (97,7)

Tableau 10: Terme, poids et périmètre crânien de naissance

Malformations	
Cardiaque	1 CIV
Neurologique	0
Rénale	0
Musculo-squelettique	0
Autre	1 hémangiome

Tableau 11: Malformations congénitales de diagnostic néonatal. CIV : communication inter-ventriculaire

4.2.1.2 DONNÉES BIOLOGIQUES

Cytolyse hépatique	
- TGP augmentées	N = 2
- TGP augmentées	N = 2
- TGO et TGP augmentées	N = 2
Total (/87 enfants)	N = 6 (6,9%)
Créatininémie augmentée	N = 2 (2,3%)

Tableau 12: biologie période néonatale. TGO = aspartate amino-transférase. TGP = alanine amino-transférase

	2006 N = 18 n (%)	2007 N = 13 n (%)	2008 N = 24 n (%)	2009 N = 11 n (%)	2010 N = 21 n (%)	Total N = 87 n (%)
Anémie						
- Inconnue	2 (11,1)	2 (15,4)	1 (4,2)	0	0	5 (5,8)
- Hg>14g/dL	13 (72,2)	9 (69,2)	16 (66,7)	10 (90,9)	13 (61,9)	61 (74,4)
- 12<Hg<14g/dL	3 (16,7)	1 (7,7)	7 (29,2)	1 (9,1)	8 (38,1)	20 (24,4)
- Hg<14g/dL	0	1 (7,7)	0	0	0	1 (1,2)
Leucopénie	0	0	0	0	0	0
LT CD4+ (% Ltotaux)						
- donnée manquante	1 (5,6)	4 (30,8)	3 (12,5)	1 (9,1)	1 (4,8)	10 (10,5)
- <15%	0	0	0	0	0	0
- 15<CD4<25%	0	0	0	0	0	0
- >25%	17	9 (69,2)	21 (77,5)	10 (90,9)	20 (95,2)	77 (88,5)
Neutrophiles (/mL)						
- donnée manquante	8 (44,4)	9 (69,2)	9 (37,5)	6 (54,5)	16 (76,2)	48 (55,7)
- <500	0	0	0	0	0	0
- 500<PNN<1500	0	0	0	1 (9,1)	0	1 (1,2)
- >1500	10 (55,6)	4 (30,8)	15 (72,5)	4 (36,4)	5 (23,8)	38 (43,7)
Thrombopénie	1 (5,6)	1 (7,7)	0	0	0	2 (2,3)

Tableau 13: hématologie période néonatale. Hg = hémoglobine ; LTCD4+ = lymphocytes TD4+ ; Ltotaux = lymphocytes totaux.

4.2.2 DONNÉES RECUEILLIES À LA PREMIÈRE CONSULTATION DE SUIVI T1

4.2.2.1 PERDUS DE VUE

Parmi les 87 patients, 4 étaient perdus de vue, en raison d'un déménagement familial, ou de la poursuite du suivi dans un hôpital périphérique de la région Nord-Pas-de-Calais. Les analyses étaient donc réalisées sur un total de 83 patients.

4.2.2.2 DONNÉES CLINIQUES

	Oui n (% 83 enfants)
Observance traitement par Retrovir	
- satisfaisante	81 (97,5)
- moyenne	2 (2,4)
- nulle	0
Allaitement maternel évoqué	0
Convulsions depuis la naissance	0
Retard pondéral	0
Retard statural	2 (2,4)
Microcéphalie	1 (1,2)
Hépatosplénomégalie	0
Anomalies à l'examen clinique	1*

Tableau 14: Evènements depuis la naissance. Conclusions du premier examen clinique

* Un enfant présentait une dysplasie broncho-pulmonaire : il 'agissait d'un enfant né prématurément à 26 semaines d'aménorrhée.

4.2.2.3 DONNÉES BIOLOGIQUES

4.2.2.3.1 PCR VIH

Pour un des enfants, la PCR VIH n'était pas réalisée en raison d'un problème technique. Pour les 82 autres enfants, la PCR VIH réalisée entre 4 et 8 semaines de vie était négative.

4.2.2.3.2 Données biochimiques

Cytolyse hépatique	
- TGP augmentées	N = 0
- TGP augmentées	N = 0
- TGO et TGP augmentées	N = 1
Total (/83 enfants)	N = 1 (1,2%)
Créatininémie augmentée	N = 0

Tableau 15: Fonctions hépatique et rénale entre 4 et 8 semaines de vie

Lactatémie	N = 75 (%)
- <3mmol/L	55 (66,3)
- 3 <lactate< 5 mmol/L	18 (21,7)
- > 5mmol/L	2 (2,4)

Tableau 16: Lactatémie entre 4 et 8 semaines de vie. Les données n'étaient pas disponible pour 8 enfants, en raison d'un problème technique ou d'une absence de prélèvement.

4.2.2.3.3 Données hématologiques

	2006 N = 16 n (%)	2007 N = 11 n (%)	2008 N = 24 n (%)	2009 N = 11 n (%)	2010 N = 21 n (%)	Total N = 83 n (%)
Anémie						
- Hg>12g/dL	0	0	1 (4,2)	0	0	1 (1,2)
- 10<Hg<12g/dL	8 (50)	5 (45,5)	11 (45,8)	8 (72,7)	15 (71,4)	46 (55,4)
- Hg<10g/dL	8 (50)	6 (55,4)	12 (50)	3 (27,3)	6 (28,6)	35 (42,2)
Leucopénie	0	0	0	0	0	0
LT CD4+ (%Ltotaux)						
- <15%	0	0	0	0	1 (4,8)	1 (1,2)
- 15<CD4<25%	0	0	0	0	1 (4,8)	1 (1,2)
- >25%	16 (100)	11 (100)	24 (100)	11 (100)	18 (97,5)	78 (94)
Neutrophiles (/mL)						
- <500	0	0	0	0	0	0
- 500<PNN<1500	4 (25)	3 (27,3)	3 (12,5)	6 (54,5)	8 (38,1)	24 (28,9)
- >1500	12 (75)	8 (72,7)	21 (87,5)	5 (45,5)	13 (61,9)	59 (71,1)
Thrombopénie	0	1 (1,2)	1 (1,2)	0	0	2 (2,4)

Tableau 17: Données hématologiques entre 4 et 8 semaines de vie

4.2.3 DONNÉES RECUEILLIES ENTRE 18 MOIS ET 2 ANS T2

4.2.3.1 PERDUS DE VUE

7 enfants de plus n'étaient plus vus en consultation à cette époque du suivi : ils avaient déménagé et/ou étaient suivis dans un hôpital de périphérie. Les calculs sont donc effectués sur un total de 76 enfants.

4.2.3.2 DONNÉES CLINIQUES

	Oui N = 76 (%)
Retard pondéral	0
Retard statural	0
Microcéphalie	1 (1,3)
Convulsions depuis le dernier recueil	3 (3,9)
dont fébrile	2 (2,6)
non fébrile	1 (1,3)
Malformations cardiaques	0
Anomalie neurologique	1 (1,3)
Drépanocytaire homozygote	2 (2,6)
Anomalie autre	0
Cancer	0
Vaccins à jour	51 (67,1)

Tableau 18: Evènements depuis le dernier recueil. Conclusions de l'examen clinique

Un enfant présentait un périmètre crânien inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge. 1 enfant avait présenté un épisode convulsif au décours d'un malaise sur un reflux gastro-oesophagien. La

communication inter-ventriculaire diagnostiquée en période néonatale s'était spontanément fermée. Un enfant présentait un retard psychomoteur et était suivi en CAMPS (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce).

4.2.3.3 DONNÉES BIOLOGIQUES

4.2.3.3.1 Sérologie VIH

Les sérologies réalisées chez les 75 enfants revus étaient négatives.

4.2.3.3.2 Données biochimiques

Aucun enfant ne présentait d'élévation des enzymes hépatiques ou de la créatininémie entre 18 mois et 2 ans.

Le prélèvement de lactate sanguin n'était pas recueilli pour 15 des enfants revus, soit parce qu'il n'avait pas été prélevé, soit en raison d'un problème technique.

	N = 61 (%)
Lactates sanguins	
<3mmol/L	58 (95,1%)
- 3 <lactate< 5 mmol/L	3 (4,9%)
- > 5mmol/L	0

Tableau 19: Lactatémie entre 18 mois et 2 ans

4.2.3.3 Données hématologiques

Le bilan hématologique n'avait pas pu être réalisé entre 18 mois et 2 ans pour 11 des 76 enfants revus.

	2006 N = 14 n (%)	2007 N = 10 n (%)	2008 N = 18 n (%)	2009 N = 9 n (%)	2010 N = 14 n (%)	Total N = 65 n (%)
Anémie						
- Hg>12g/dL	3 (21,4)	5 (50)	7 (38,9)	8 (88,9)	8 (57,1)	31 (47,7)
- 10<Hg<12g/dL	10 (71,4)	5 (50)	11 (61,1)	1 (11,1)	6 (42,9)	34 (52,3)
- Hg<10g/dL	1* (7,1)	0	0	0	0	1*(1,5)
Leucopénie	0	0	0	0	1 (7,1)	1 (1,5)
Neutrophiles (/mL)						
- <500	0	0	0	0	0	0
- 500<PNN<1500	1 (7,1)	0	1 (5,6)	4 (44,4)	0	6 (9,2)
- >1500	13 (92,9)	10 (100)	17 (94,4)	5 (55,6)	14 (100)	59 (90,8)
Thrombopénie	0	0	0	0	0	0

Tableau 20: Données hématologiques entre 18 mois et 2 ans. *chez un enfant drépanocytaire homozygote.

4.2.4 DONNÉES RECUEILLIES À 5 ANS T5

Seuls 15 enfants étaient vus en consultation à 5 ans, sur les 31 enfants nés en 2007 et 2008. L'un était décédé à 2 ans et demi d'un choc cardiogénique dans un contexte de d'implantation ectopique des artères coronaires, les autres étaient perdus de vue, en raison d'un déménagement, ou d'un arrêt de suivi. Parmi ces enfants perdus de vue, aucune des variables

maternelles testées avec le test de Khi-2 (parité, précarité, toxicomanie, période de découverte de la séropositivité, période d'introduction du traitement) n'apparaissait significative ($p>0,05$) pour expliquer l'arrêt du suivi.

	Oui N = 15 (%)
Retard pondéral	0
Surpoids	4 (26,7)
Retard statural	0
Convulsions depuis le dernier recueil	0
Malformations cardiaques	0
Anomalie neurologique	1 (6,7)
Anomalie autre	1* (6,7)
Cancer	0
Vaccins à jour	14 (93,3)

Tableau 21: Evènements depuis le dernier recueil. Conclusions de l'examen clinique

** A la consultation des 5 ans, une enfant présentait un développement mammaire associé à une pilosité des grandes lèvres et à un surpoids.*

4.2.5 ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES AU COURS DES DIFFÉRENTES CONSULTATIONS

	T0 N = 87	T1 N = 82	T2 N = 66
Hémoglobine (g/dL)			
- moyenne	15,2	10,2	11,8
- médiane	15,1	10	11,9
- quartile 25%	13,9	9,3	11,2
- quartile 75%	17	10,9	12,5
p (analyse de la variance en mesures répétées)		<0,0001	<0,0001
		<0,0001	

Tableau 22: Evolution du taux d'hémoglobine au cours des différentes consultations

	T0 N = 77	T1 N = 80
LTCD4+ (% Ltotaux)		
- <15	0	1
- 15<CD4<25%	0	1
- >25%	77	78

Tableau 23: Evolution du taux de lymphocytes TCD4+ entre la naissance et 1 mois

	T1 N = 83	T2 N = 65
Neutrophiles (/mL)		
- <500	0	0
- 500<PNN<1500	24	6
- >1500	59	59
P (test de Wilcoxon)		0,0057

Tableau 24: Evolution du taux de polynucléaires neutrophiles entre 1 mois et 2 ans

	T1 N = 75	T2 N = 61
Lactates (mmol/mL)		
- < 3	55	58
- >3	20	3
P (test de Wilcoxon)		0,0023

Tableau 25: Evolution de la lactatémie entre 1 mois et 2 ans

5 DISCUSSION

5.1 POPULATION MATERNELLE ET PRISE EN CHARGE PENDANT LA GROSSESSE ET À L'ACCOUCHEMENT ; COMPARAISON AUX DONNÉES FRANÇAISES ET EUROPÉENNES

Selon les données recueillies par l'Enquête périnatale française (EPF), cohorte nationale regroupant environ 70% des mères séropositives pour le VIH, le nombre d'accouchement de mère séropositive est estimé à 1500/an en France, soit 2 naissances pour 1000 (14). Dans notre étude, 87 mères ont accouché à Jeanne de Flandre entre 2006 et 2010, soit une moyenne de 17,4/an. Elles représentaient entre 0,7 et 1,6% du nombre global d'accouchement de mères séropositives en France, et 4,3 naissances pour 1000 du total des naissances à Jeanne de Flandre par an.

Ces femmes étaient d'origine subsaharienne pour 65% d'entre elles, ce qui est équivalent aux taux de 66% retrouvé dans la cohorte de l'EPF (3)

La précarité sociale est difficile à évaluer objectivement par le médecin ; dans notre étude elle est évaluée à 23,81% des cas.

La toxicomanie intraveineuse ancienne ou persistante pendant la grossesse était évaluée à 4,6% des cas. Ce taux est équivalent à celui retrouvé dans une étude menée au sein de l'EPF entre 1997 et 2006 et qui retrouvait un taux de 3,3% de mères toxicomanes (12). Le nombre d'accouchement de femme toxicomane est en moyenne de 30 par an à Jeanne de Flandre. L'usage de drogues par voie intraveineuse n'est donc pas le principal mode de contamination de ces femmes.

Dans un seul cas, il était spécifié que la mère était infectée par le VIH-2, soit une prévalence de 2,3% des infections des mères de notre étude, ce qui est équivalent au taux de 2% retrouvé dans la population infectée française (56).

30% des mères de notre étude étaient multipares. Le degré de parité n'évoluait pas significativement au cours du temps dans notre étude. Ce chiffre est équivalent à celui de 31,3% rapporté entre 2007 et 2009 par l'EPF (26).

85% des femmes connaissaient leur séropositivité avant la grossesse. Ce taux n'évolue pas significativement au cours du temps dans cette étude (72% en 2006 versus 85% en 2010, $p = 0,0721$). Toujours selon les sources de l'EPF, actuellement en France un quart des femmes découvrent leur séropositivité à l'occasion du dépistage systématiquement proposé pendant la grossesse (3); une étude réalisée à l'échelle européenne et comprenant 2048 femmes ayant accouché entre 2000 et 2009 retrouvait une proportion de 29% de femmes découvrant leur séropositivité pendant leur grossesse (57).

En moyenne, sur les 5 années de notre étude, 52,9% des femmes étaient déjà sous traitement antirétroviral avant le début de leur grossesse ; ce taux n'évoluait pas au cours du temps. Les grossesses, conçues sous traitement dans la cohorte de l'EPF était de 40% en 2006 et 56% en 2010 (14).

Il n'était pas mis en évidence de modification des modalités de traitement au cours du temps dans notre étude ; Seules 2 femmes étaient traitées par une monothérapie, dans les 2 cas par du Kaletra, l'une ayant accouché en 2008 et l'autre en 2010 (dans le cadre de l'étude Primeva). 51 soit 57,5% d'entre elles recevaient une multithérapie par Combivir et Kaletra (2INTI et 1 IP/r), et 82 femmes soit 95,35% d'entre elles recevaient au moins un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse.

Il n'y avait aucun cas de grossesse sans aucun traitement. Dans 8,05% des cas, le traitement était introduit tardivement, après 26 semaines d'aménorrhée. Dans l'étude européenne précédemment citée réalisée entre 2000 et 2009, ce taux de mise en place tardive de traitement, après 27 semaines d'aménorrhée, était de 23,3% (57). Dans la cohorte de l'EPF, l'introduction tardive de traitement préventif représentait 13% des grossesses en 2006 et 4% des grossesses en 2010 (14).

Le taux de césarienne moyen sur les 5 ans étaient de 66,67% contre 33,33% de voie basse, et le taux de césarienne d'indication prophylactique était de 20,69%, contre un taux de césarienne moyen sur ces 5 ans à Jeanne de Flandre de 17% ; ce taux n'évoluait pas significativement au cours des années. Selon une étude européenne comprenant 396 femmes séropositives ayant accouché entre 2005 et 2007, le taux européen de voie basse chez les femmes séropositives étaient de 34% (59).

Si on analyse le groupe « césarienne d'indication prophylactique », sur les 18 femmes qu'il comprenait, 13 d'entre elles présentaient une charge virale détectable à l'accouchement . Pour 13 de ces 18 femmes, une indication légitime de césarienne prophylactique est donc retrouvée.

D'autres facteurs, non recherchés dans notre étude, peuvent expliquer ce taux élevé de césarienne chez les femmes séropositives, tels qu'un uterus cicatriciel chez ces femmes, majoritairement multipares, et qui pouvaient avoir subi préalablement plusieurs césariennes. Les femmes arrivées en France depuis peu, pouvaient notamment avoir subi dans leur pays d'origine plusieurs césariennes en raison de leur séropositivité. Cependant, il n'y a pas dans notre étude de différence significative de parité entre les femmes ayant accouché par voie basse et celles ayant accouché par césarienne (27% versus 28%).

13 femmes soit 15% d'entre elles présentaient une charge virale détectable à l'accouchement, avec pour 2 d'entre elles une charge virale supérieure à 10000 copies/mL. Les données de l'EPF rapportent un taux de 25% de femmes présentant une charge virale détectable à

l'accouchement, sur une étude portant sur 7425 mères ayant accouché entre 1997 et 2006 (13). Dans la cohorte de l'EPF, la charge virale était inférieure à 400 copies/mL à l'accouchement pour 63 % des femmes en 2006 et 80% des femmes en 2010 (14).

Pour 2 de ces femmes dont la charge virale restait positive à l'accouchement, le traitement préventif antirétroviral avait été introduit tardivement, après 26 semaines d'aménorrhée. Pour une d'entre elles, le traitement antirétroviral avait été introduit avant la grossesse. Pour toutes les autres, le traitement avait été introduit entre 12 et 26 semaines d'aménorrhée. Le degré d'observance n'était cependant pas évalué dans notre étude, et ce facteur peut jouer un rôle important dans le contrôle de la charge virale.

La prise d'un traitement antirétroviral précoce, avant la conception, était un facteur significatif d'obtention d'une charge virale négative à l'accouchement ($p = 0,0004$)

Toutes les femmes pouvaient bénéficier de la perfusion de Retrovir pendant leur travail, sauf une qui accouchait au domicile.

La population de mères séropositives pour le VIH accouchant à Jeanne de Flandre semble donc se rapprocher de la population nationale, en terme d'origine géographique, de degré de parité, de pourcentage de femmes toxicomanes parmi elles, ainsi que du pourcentage de femmes découvrant leur séropositivité au cours de la grossesse.

La prise en charge pendant la grossesse était satisfaisante : toutes pouvaient bénéficier d'un traitement antirétroviral préventif de la transmission materno-foetale pendant la grossesse, et celui-ci était efficace avec une charge virale indétectable à l'accouchement dans 85% des cas. Elles bénéficiaient toutes d'une perfusion de Retrovir pendant l'accouchement, sauf dans un cas d'accouchement à domicile.

En revanche le taux de césarienne pour ces femmes restaient élevées, près de 4 fois plus élevé que le taux global de césarienne à Jeanne de Flandre, malgré les recommandations

encadrant les indications de césarienne chez les femmes séropositives. Un nouveau protocole de prise en charge des mères séropositives à l'accouchement est disponible à Jeanne de Flandre depuis février 2011, il serait intéressant d'évaluer l'évolution des pratiques obstétricales depuis son introduction.

5.2 DEVENIR DES ENFANTS NÉS DE MÈRES SÉROPOSITIVES

Les perdus de vue étaient nombreux au cours des différents recueils dans notre étude : sur les 87 enfants nés à Jeanne de Flandre, 4 étaient perdus de vue à la première consultation de recueil de données, et 7 à la deuxième consultation de recueil de données, soit en raison d'un déménagement, soit parce que les parents avaient souhaité poursuivre le suivi dans un hôpital périphérique de la région. 31 enfants dans notre étude, nés en 2006 et 2007, pouvaient potentiellement participer au troisième recueil de données à 5 ans. Cependant, seuls 15 d'entre eux, soit 48,4% étaient revus en consultation à 5 ans. Les raisons en étaient diverses : déménagement familial, suivi en périphérie, arrêt du suivi. L'un des enfants étaient décédé à 4 ans des conséquences d'une implantation ectopique des artères coronaires. Aucune caractéristique maternelle n'était dégagée dans notre étude, pouvant intervenir dans l'interruption du suivi.

Il n'était rapporté dans aucun cas la notion d'un allaitement maternel, la contre-indication à l'allaitement était donc bien respectée par les mères, ce qui est conforme aux données nationales, rapportant des cas restant exceptionnels d'allaitement maternel chez les femmes se sachant séropositives pour le VIH (57).

5.2.1 PRÉMATURITÉ

Notre étude ne montrait pas d'augmentation du taux d'accouchement prématuré chez les mères traitées par antirétroviraux pour la prévention de la transmission maternofoetale du VIH : 5 enfants naissaient entre 32 et 37 semaines d'aménorrhée, et 1 enfant naissait avant 27 semaines d'aménorrhée, soit un taux de prématurité de 6,9% dans notre étude, équivalent au taux de prématurité retrouvée dans la population générale (4), et inférieur au taux de 14,3% de prématurité retrouvé par l'EPF (14) chez les mères séropositives. Parmi les 6 enfants nés prématurément, il n'était pas retrouvé de caractéristiques maternelles communes concernant notamment les modalités de traitement pendant la grossesse. L'exposition pendant le premier trimestre aux IP/r est retrouvée dans certaines études comme facteur de risque de prématurité ; dans notre étude, seuls 2 enfants parmi les 6 nés prématurément avaient été exposé à un IP/r pendant le premier trimestre (comme 69% des enfants nés non prématurément).

5.2.2 MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES

Les mesure anthropométriques n'étaient pas différentes dans notre population de celles retrouvées dans la population générale : 4,6% des enfants naissaient avec un poids inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel, et 2,3% des enfants naissaient avec un périmètre crânien inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel.

Au cours des recueils de données suivants, les enfants ne présentaient pas de retard pondéral.

A l'âge de 5 ans, 4 d'entre eux soit 27% des enfants revus présentaient un surpoids.

2 enfants avaient une taille inférieure au 10^{ème} percentile pour l'âge à 2 ans, qui n'étaient pas retrouvée au cours des recueils suivants.

Les 2 enfants microcéphales à la naissance avaient des mesures de périmètre crânien normalisées au cours des recueils suivants.

L'exposition in utero et néonatale aux antirétroviraux ne semble donc pas associée à un retard

de croissance dans notre population, ce qui rejoint les résultats retrouvés dans les études de cohorte de l'EPF.

5.2.3 EFFICACITÉ DES MESURES DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-INFANTILE DU VIH

11 des 87 enfants n'étaient plus suivis à Jeanne de Flandre à l'âge de 2 ans, en raison d'un déménagement ou d'un suivi dans un autre hôpital de la région. Sur les 76 enfants restants, tous présentaient 3 PCR négatives, et une sérologie négative entre 18 mois et 2 ans. Aucun cas de transmission n'avait été rapporté pour les enfants suivis après leur naissance dans un autre hôpital que Jeanne de Flandre. Il n'y avait donc aucune transmission verticale du virus pour les enfants nés à Jeanne de Flandre de mères séropositive pour le VIH entre 2006 et 2010. A la maternité Jeanne de Flandre, le dernier cas de transmission verticale du VIH remonte à 2004.

5.2.4 TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE DE L'EXPOSITION AUX ANTIRÉTROVIRAUX

L'observance du traitement par Retrovir pendant les 6 premières semaines était globalement jugée bonne par le praticien pour 81 soit 96,43% des enfants.

5.2.4.1 ANÉMIE

Si 25% des enfants présentaient une anémie néonatale, ils étaient 99% après 4 semaines de traitement par zidovudine, dont 43% présentaient une anémie sévère inférieure à 10g/dL. L'un d'eux avait dû être transfusé avant le premier mois de vie. A 2 ans cette anémie se corrigeait partiellement, puisque seul 52% des enfants étaient anémiés. Cette anémie à 2 ans s'expliquait pour 2 d'entre eux par une drépanocytose homozygote. La carence martiale, fréquente à cet

âge (60), peut en partie expliquer certaines anémies. La baisse du taux d'hémoglobine est significative entre la naissance et 4 semaines ($p < 0,0001$) ainsi que sa remontée entre 4 semaines et 2 ans ($p < 0,0001$). .

Si l'anémie présente quasiment constamment à 1 mois de vie peut être due à la persistance de la toxicité de l'exposition in utero aux antirétroviraux, elle est plus probablement due à la toxicité du traitement antirétroviral néonatal (8). L'objectif de traitement étant essentiellement de diminuer le risque de transmission postnatale par le biais de l'allaitement, on peut s'interroger sur l'intérêt de le maintenir dans notre pays où la contre-indication de l'allaitement chez les mères séropositives semble largement respectée (1, 59,62)

73% des femmes étaient sous zidovudine, et 95% sous INTI ; Il n'était pas retrouvé dans notre étude de corrélation entre l'anémie néonatale et le traitement par zidovudine in utero ($p = 0,7$), peut-être en raison de notre faible effectif.

5.2.4.2 LIGNÉE BLANCHE

Le traitement antirétroviral n'était pas responsable de leucopénie globale dans notre étude.

Moins de la moitié des enfants étudiés avaient eu une formule sanguine à la naissance, et l'effet de l'exposition aux antirétroviraux sur le taux de neutrophiles en période néonatale n'était donc pas analysable dans notre étude. En revanche, si deux tiers des enfants étaient neutropéniques à 1 mois, on constatait une élévation significative ($p = 0,006$) du taux de neutrophile à 2 ans. Cette neutropénie était donc transitoire, se corrigeant après l'arrêt du traitement antirétroviral. La neutropénie modérée en période néonatale persistant aux contrôles ultérieurs peut dans certains cas être expliquée par l'origine ethnique chez nos patients majoritairement originaires d'Afrique subsaharienne (61).

Les enfants suivis dans notre étude présentaient donc une atteinte des lignées érythrocytaires et neutrophiles.

5.2.5 TOXICITÉ MITOCHONDRIALE

A la première consultation de suivi, le taux de lactate était normal pour 55 soit 73,33% des 79 enfants testés. A l'âge de 2 ans, le dosage de lactate n'était disponible que pour 61 enfants ; parmi eux 58 soit 95,08% des enfants avaient un taux de lactate normal, soit une augmentation significative ($p = 0,0023$) du taux de lactate entre 1 mois et 2 ans. Cependant aucun enfant ne présentait de symptomatologie attribuable à une atteinte mitochondriale.

5.2.6 MALFORMATIONS CARDIAQUES CONGÉNITALES

Deux malformations cardiaques étaient diagnostiquées dans notre population : un enfant présentait une communication inter-ventriculaire diagnostiquée pendant le séjour en maternité devant un souffle cardiaque, sans retentissement clinique, et fermée spontanément avant 2 ans. Dans la population générale, la communication inter-ventriculaire représente 40% des diagnostics d'anomalies cardiaques, et est donc celle qui est le plus fréquemment diagnostiquée, pouvant être retrouvée chez 5% des nouveaux-nés (63).

Un autre enfant, né en 2007, était malheureusement décédé à l'âge de 4 ans d'un choc cardiogénique sur un infarctus du myocarde massif. L'autopsie révélait une implantation ectopique des artères coronaires droite et gauche au niveau de l'ostium sur la même sigmoïde, une duplication de l'artère coronaire droite, et une plaque d'athérome au niveau des coronaires, probablement secondaire aux turbulences provoquées par les anomalies d'implantation et la duplication.. Il s'agissait du 3^{ème} enfant d'une mère originaire d'Afrique subsaharienne, non toxicomane, dont le traitement par Combivir et Kaletra avait été introduit entre 12 et 26 semaines d'aménorrhée. Il est décrit dans l'étude de Watts (41) des cas d'artère coronaire unique, mais aucun lien de causalité n'est retrouvée dans la littérature.

Dans notre étude, le taux de malformations cardiaques diagnostiquées est donc de 2,3%. Sous

réserve du petit effectif de notre étude, ce taux est plus élevé que celui de 0,6% retrouvé dans la population générale (40) et cette augmentation est cohérente avec l'augmentation du taux de malformations cardiaques retrouvées dans les différentes études prospectives suivant les enfants non-infectés exposés in utero an antirétroviraux (37,38,39) ; cela suggère le possible intérêt du suivi échographique cardiaque systématique pour tout enfant exposés in utero aux traitements antirétroviraux et notamment aux INTI.

5.2.7 AUTRES MALFORMATIONS

Aucune autre malformation majeure n'était retrouvée dans notre étude.

5.2.8 CANCERS

Aucun cancer n'était diagnostiqué pendant la période d'observation.

5.2.9 TROUBLES PSYCHOMOTEURS

Un seul enfant présentait un déficit psychomoteur nécessitant un suivi en CAMPS. Il existait pour cet enfant des facteurs familiaux pouvant expliquer ce déficit ; il s'agissait d'un enfant placé, issu d'une mère toxicomane

5.2.10 VACCINS

L'observance du calendrier vaccinal était satisfaisante dans notre étude par rapport à la population générale, et notamment en ce qui concernait la vaccination anti hépatite B, puisque 67% des enfants de 2 ans et 93% des enfants de 5 ans étaient bien vaccinés, contre un taux de 39,3 à 64,6% de vaccination anti hépatite B dans la population générale française à 2 ans entre 2006 et 2010 (64).

6 CONCLUSION

Les mères séropositives pour le VIH ayant accouché à l'hôpital Jeanne de Flandre entre 2006 et 2010 reflètent la population nationale, selon les données recueillies par la cohorte de l'EPF. Toutes bénéficiaient d'un suivi et d'un traitement de prévention de la TME pendant leur grossesse, et le contrôle de la charge virale à l'accouchement était satisfaisant. L'introduction précoce du traitement, et à fortiori préconceptionnelle, permettait un meilleur contrôle de la charge virale. Le taux de césarienne chez ces femmes, s'il est un reflet du taux national dans la même population, reste élevé par rapport aux recommandations, avec les morbidités connues que cela peut engendrer.

L'intérêt du traitement préventif de la transmission maternofoetale du VIH n'est plus à démontrer, aucun des enfants nés à l'hôpital Jeanne de Flandre entre 2006 et 2010 n'était infecté.

Les conséquences du traitement antirétroviral chez l'enfant sont d'ordre hématologique , atteignant la lignée érythrocytaire et les polynucléaires neutrophiles, et réversible à l'arrêt du traitement. La toxicité mitochondriale reste à confirmer, étant donné les difficultés à l'objectiver, et l'absence de retentissement clinique imputable directement à une toxicité mitochondriale dans notre population.

Il semble légitime de s'interroger sur l'intérêt de l'indication systématique du traitement postnatal de quatre semaines par zidovudine chez le nouveau-né, étant donné que les femmes allaitantes sont exceptionnelles, et que ce traitement est responsable d'une anémie parfois sévère.

Dans notre population, et sous réserve de notre faible effectif, les malformations cardiaques semblent plus fréquentes que dans la population générale ; on peut s'interroger sur l'intérêt de

mettre en place un suivi échographique systématique chez les enfants exposés in utero aux INTI.

La poursuite du suivi des enfants exposés aux molécules antirétrovirales du fait de la séropositivité de leur mère paraît donc nécessaire, ainsi que la poursuite de l'intégration à un suivi de cohorte nationale, du fait des faibles effectifs de chaque centre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas J-P, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 11 janv 2008;22(2):289-299.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 3 nov 1994;331(18):1173-1180.
3. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf
4. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 20 mai 1983;220(4599):865-867.
5. Guinan ME, Hardy A. Epidemiology of AIDS in women in the United States, 1981 through 1986. *JAMA*. 17 avr 1987;257(15):2039-2076.
6. Oleske J, Minnefor A, Cooper R Jr, Thomas K, dela Cruz A, Ahdieh H, et al. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA*. 6 mai 1983;249(17):2345-2349.
7. Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D, Wara DW, Chang RS, Ammann AJ. Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome. *Pediatrics*. mars 1984;73(3):382-386.
8. Van der Graaf M, Diepersloot RJ. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV/HTLV-III/LAV): a review. *Infection*. oct 1986;14(5):203-211.
9. Bertolli J, St Louis ME, Simonds RJ, Nieburg P, Kamenga M, Brown C, et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. *J. Infect. Dis.* oct 1996;174(4):722-726.

10. Kovacs A. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet*, 10 novembre 2001;358(9293):1593-601.
11. Loussert-Ajaka I, Mandelbrot L, Delmas MC, Bastian H, Benifla JL, Farfara I, et al. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS*. nov 1997;11(13):1575-1581.
12. Menu E, Mbopi-Keou FX, Lagaye S, Pissard S, Maucière P, Scarlatti G, et al. Selection of maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in human placenta. European Network for In Utero Transmission of HIV-1. *J. Infect. Dis.* janv 1999;179(1):44-51.
13. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin. Infect. Dis.* 15 févr 2010;50(4):585-596.
14. Enquête Périnatale Française sur le VIH [Internet]. [cité 3 juin 2013]. Disponible sur: <http://u569.kb.inserm.fr/epf/index.htm>
15. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, Telenti A, Schreyer A, Biollaz J, et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS*. 12 avr 2002;16(6):889-893.
16. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 23 juill 1987;317(4):185-191.
17. Rapport_2002.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2013]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sida_-_Rapport_2002.pdf
18. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N. Engl. J. Med.* 17 juin 2010;362(24):2282-2294.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection--United States, 1985-2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2 juin 2006;55(21):592-597.

20. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 21 juin 2012;366(25):2368-2379.
21. Charurat M, Datong P, Matawal B, Ajene A, Blattner W, Abimiku A. Timing and determinants of mother-to-child transmission of HIV in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet.* juill 2009;106(1):8-13.
22. European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet.* 27 mars 1999;353(9158):1035-1039.
23. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* déc 2012;207(6):482.e1-5.
24. John GC, Kreiss J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):149-157.
25. Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bühner C, Casteleyn S, Loui A, Schmitz T, et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1 mai 2007;45(1):43-51
26. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin. Infect. Dis.* mai 2012;54(9):1348-1360.
27. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS.* 11 mai 2007;21(8):1019-1026.
28. Watts DH, Williams PL, Kacaneck D, Griner R, Rich K, Hazra R, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J. Infect. Dis.* 15 févr 2013;207(4):612-621.
29. Newell M-L, Borja MC, Peckham C, European Collaborative Study. Height, weight, and growth

- in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics*. janv 2003;111(1):e52-60.
30. Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Tubiana R, Teglas J-P, Faye A, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS*. 19 juin 2009;23(10):1235-1243.
31. Briand N, Le Coeur S, Jourdain G, Hotrawarikarn S, Sirinontakan S, Hinjiranandana T, et al. Hematological safety of perinatal exposure to zidovudine in uninfected infants born to HIV type 1-infected women in Thailand. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. oct 2010;26(10):1163-1166.
32. Baroncelli S, Pinnetti C, Genovese O, Tamburrini E, Florida M. Hematological effects of zidovudine prophylaxis in newborn infants with and without prenatal exposure to zidovudine. *J. Med. Virol.* mars 2011;83(3):551-556..
33. Pilly E. *maladies infectieuses et tropicales*, 23ème édition. 2012
34. Noguera A, Fortuny C, Muñoz-Almagro C, Sanchez E, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics*. nov 2004;114(5):e598-603.
35. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics*. déc 2007;120(6):1326-1333.
36. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J. Antimicrob. Chemother.* janv 2008;61(1):8-12.
37. Knapp KM, Brogly SB, Muenz DG, Spiegel HML, Conway DH, Scott GB, et al. Prevalence of congenital anomalies in infants with in utero exposure to antiretrovirals. *Pediatr. Infect. Dis. J.* févr 2012;31(2):164-170.
38. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell M-L, European Collaborative Study. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1 sept 2005;40(1):116-118.
39. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS*. 11 mai

2007;21(8):1019-1026.

40. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*. mars 2001;107(3):E32.
41. Watts DH, Huang S, Culnane M, Kaiser KA, Scheuerle A, Mofenson L, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. *J Perinat Med*. mars 2011;39(2):163-170.
42. Brogly SB, Abzug MJ, Watts DH, Cunningham CK, Williams PL, Oleske J, et al. Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women: pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C. *Pediatr. Infect. Dis. J*. août 2010;29(8):721-727.
43. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, Rich KC, Cheng I, Orav EJ, et al. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J. Am. Coll. Cardiol*. 4 janv 2011;57(1):76-85.
44. Chan SSL, Santos JH, Meyer JN, Mandavilli BS, Cook DL Jr, McCash CL, et al. Mitochondrial toxicity in hearts of CD-1 mice following perinatal exposure to AZT, 3TC, or AZT/3TC in combination. *Environ. Mol. Mutagen*. mai 2007;48(3-4):190-200.
45. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch. Intern. Med*. 11 févr 2002;162(3):355.
46. Chersich MF, Urban MF, Venter FWD, Wessels T, Krause A, Gray GE, et al. Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential. *AIDS Res Ther*. 2006;3:11.
47. Ford N, Mofenson L, Kranzer K, Medu L, Frigati L, Mills EJ, et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*. 19 juin 2010;24(10):1461-1470.
48. Poulton J, Lyall H, Taylor G, Williams GT. HIV-1 therapy and fetal mitochondrial dysfunction. *Lancet*. 11 déc 1999;354(9195):2081-2082.

49. Williams PL, Marino M, Malee K, Brogly S, Hughes MD, Mofenson LM, et al. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics*. févr 2010;125(2):e250-260.
50. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 15 août 2003;17(12):1769-1785.
51. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med*. 2012;9(5):e1001217
52. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, Doz F, André N, Lacour B, et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*. 18 oct 2008;22(16):2165-2177.
53. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon M-C, Ciraru-Vigneron N, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J. Pediatr*. janv 2012;160(1):60-66.e1.
54. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteijn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr. Nephrol*. oct 2010;25(10):2107-2113.
55. Crain MJ, Williams PL, Griner R, Tassiopoulos K, Read JS, Mofenson LM, et al. Point-of-care capillary blood lactate measurements in human immunodeficiency virus-uninfected children with in utero exposure to human immunodeficiency virus and antiretroviral medications. *Pediatr. Infect. Dis. J*. déc 2011;30(12):1069-1074.
56. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-Child Transmission of HIV-2 Infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis*. 10 janv 2010;51(7):833-843.
57. European Collaborative Study in EuroCoord, Bailey H, Townsend C, Cortina-Borja M, Thorne C.

- Insufficient antiretroviral therapy in pregnancy: missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Europe. *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2011;16(6):895-903.
58. Frange P, Burgard M, Lachassinne E, le Chenadec J, Chaix M-L, Chaplain C, et al. Late postnatal HIV infection in children born to HIV-1-infected mothers in a high-income country. *AIDS*. 17 juill 2010;24(11):1771-1776..
59. European Colaborative Study, Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission : changing practices in Western Europe. *HIV Med*, jul 2010;11(6)368-78
60. Thompson J, Biggs B-A, Pasricha S-R. Effects of daily iron supplementation in 2- to 5-year-old children: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. Avr 2013;131(4):739-753
61. Wells J, Shetty AK, Stranix L, Falkovitz-Halpern MS, Chipato T, Nyoni N, et al. Range of normal neutrophil counts in healthy zimbabwean infants: implications for monitoring antiretroviral drug toxicity. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 1 août 2006;42(4):460-463.
62. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the cART Era? *Clin. Infect. Dis*. 31 mai 2013;
63. Penny DJ, Vick III GW. Ventricular septal defect. *The Lancet*. 26 mars;377(9771):1103-1112.
64. <http://www.invs.sante.fr/>

C.H.R.U. de LILLE Clinique d'obstétrique Hôpital Jeanne de Flandre	<p style="text-align: center;">CONDUITE À TENIR</p> <p style="text-align: center;">Prise en charge du nouveau-né de mère HIV +</p>	Numéro : Version : 1 / Date : Page 67 sur 3
---	---	--

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
GEN	Equipe pédiatrique de Maternité	NOM : Fonction : Visa :

I) OBJECTIFS

Définir les modalités de prise en charge (mesures de protection du personnel, bilans, traitements) des nouveau-nés **dont la mère est séropositive pour l'HIV** (qu'elle reçoive elle-même un traitement et soit suivie ou non), dès la naissance au bloc obstétrical, en Maternité et en Néonatalogie

II) DOMAINES D'APPLICATION

Puéricultrices et médecins du service de Néonatalogie et de la Maternité ; sages femmes de la Maternité

III) PROCEDURES

A) Conduite à tenir en salle de naissance :

1. Manipuler le bébé avec des gants jusqu'au bain dans *Hibiscrub dilué au 1/10ème* pendant 2 à 3 mn, ou Dakin dilué (moitié-moitié) ; puis rinçage à l'eau
 Ensuite **pas d'isolement** ; port de gants pour le contact avec le sang uniquement
 Eviter aspiration et gestes invasifs si pas indispensables ; protection (gants, masque, lunettes) si réanimation

2 Allaitement contre indiqué

3 Mise en route du traitement par Rétrovir à commencer avant H4

a – nouveau né à terme

Solution buvable Rétrovir (100 mg/10 ml) : 4 mg / kg / 12 h (soit 0,4 ml /kg toutes les 12 h)
 Si voie orale impossible, Rétrovir perfusion (solution à 200mg/20ml) : 1,5 mg / kg toutes les 6 h

b- nouveau né prématuré : Risque de transmission plus élevé ++, mais tolérance du traitement moins bonne

- diluer la solution au 1/10e pour diminuer l'osmolarité

- diminuer les doses au début du traitement :

30-35 sem : Dose plus faible Rétrovir 2 mg / kg / 12 h pendant 2 semaines, puis 3 mg / kg / 12 h

pendant 4 semaines

< 30 sem : Dose plus faible Rétrovir 2 mg / kg / 12 h pendant 4 semaines , puis 3 mg / kg / 12 h pendant 2 semaines

- si charge virale maternelle élevée , discuter une multithérapie

4 Vérifier les autres sérologies (Hépatites B et C , Syphilis) et se référer aux protocoles correspondants

Si la sérologie VIH maternelle n'a pas été proposée ou a été refusée

Revoir avec gynécologue pour renouveler la proposition si facteurs de risque

B) Conduite à tenir en suites de couches et à la sortie

1 Poursuivre Rétrovir pendant 6 semaines (mêmes posologies) sauf si critères de suspension (cf annexe 1)

2 Pas d'isolement . Pas de gants sauf contact avec le sang et injections

3 Bilan sanguin au bébé dès que possible (sauf week end) :

- NF
- CD4,CD8
- TGO,TGP,Créatinine
- PCR VIH(ARN US)

Ces bilans doivent arriver rapidement au labo après avoir prévenu (cf annexe 2)

4 Bilan à la mère :Sérologie VIH

5 Allaitement contre indiqué

6 Remplir une demande de prise en charge à 100% pour le Bébé

7 Noter dans le carnet de santé

- la contre indication temporaire au BCG
- la surveillance prévue
- le traitement par Rétrovir (sur une feuille agrafée , avec l'accord des parents +++)

8 Donner à la mère

- **le flacon de Rétrovir entamé** à poursuivre 6 semaines
- **le rendez vous pour le suivi** : à 1 mois consultation en Néonatalogie +bilan (même bilan que la 1ère semaine)

9 Envoyer à la pharmacie de l'hôpital une ordonnance de Rétrovir au nom de l'enfant (qui permettra de renouveler le flacon pour le bloc et d'assurer la traçabilité obligatoire du traitement assurée par la pharmacie)

C) Bilans ultérieurs

- à 1 mois : NF, CD4 CD8, TGO TGP, PCR HIV
- à 3 mois : NF , PCR HIV
- à 6 mois : idem
- à 12 mois : NF, Sérologie HIV et Western Blott (+ PCR Hépatite C si mère +)
- à 18 mois : Sérologie HIV et Western Blott
- à 24 mois : Sérologie HIV et Western Blott : **vérification séronégativisation complète**

D) Critères de suspension du traitement par Rétrovir chez le nouveau né

Hémoglobine < 8 g / 100 ml
Neutrophiles < 750 / mm³
Plaquettes < 50 000 / mm³
Transaminases > 5 X norme
Bilirubine > norme (hormis ictère physiologique)

1 Suspension du traitement

2 Contrôle 8 à 10 j + tard

3 Reprise du traitement a près retour à la norme

4 Arrêt définitif si récurrence des perturbations

Auteur : BAZIN Jeanne

Date de Soutenance : 21 juin 2013

Titre de la Thèse : Dépistage et devenir à 2 ans et 5 ans des enfants nés de mères séropositives pour le VIH à la maternité Jeanne de Flandre entre 2006 et 2010

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : Pédiatrie

Mots-clés : VIH – antirétroviraux – transmission materno-foetale – exposition in utero - dépistage

Contexte : Le taux de transmission materno- foetale du virus du VIH a été réduit de 15 à 25% à moins de 2% dans les pays développés, essentiellement grâce à l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral pendant la grossesse des femmes séropositives, dont le principal critère d'efficacité est l'obtention d'une charge virale négative à l'accouchement. Un traitement par zidovudine est également instauré en période néonatale. L'allaitement, qui augmente le risque de transmission de 14%, est contre-indiqué.

Matériels : Le devenir de tous les enfants nés à l'hôpital Jeanne de Flandre de mères séropositives entre 2006 et 2010, et notamment les effets secondaires éventuels de l'exposition in utero et néonatale aux molécules antirétrovirales, a été étudié rétrospectivement, jusqu'à l'âge de 2 ans pour les enfants nés entre 2008 et 2010, et jusqu'à l'âge de 5 ans pour les enfants nés en 2006 et 2007.

Résultats : Aucun des 87 enfants nés pendant la période étudiée n'a été infecté verticalement. Les effets secondaires de l'exposition néonatale à la zidovudine sont hématologiques, avec une anémie, réversible à l'arrêt du traitement (hémoglobinemie médiane à 4 semaines de vie 10g/dL versus 11,9g/dL à 2 ans, $p < 0,0001$), et une neutropénie également réversible (29% d'enfants neutropéniques à 4 semaines de vie versus 9,2% à 2 ans, $p < 0,0057$), ce qui correspond aux données de la littérature. 2 enfants soit 2,3% de la population étudiée présentaient une anomalie cardiaque, contre 0,6% dans la population générale, avec une communication inter-ventriculaire et une implantation ectopique des coronaires. Aucune autre malformation n'était retrouvée chez ces enfants.

Conclusion : le traitement pendant la grossesse est efficace en terme de prévention de la TME. L'intérêt d'un traitement chez le nouveau-né est discutable en cas de non-allaitement maternel, et en raison de ses effets secondaires hématologiques parfois sévères. Un suivi cardiaque échographique peut être discuté chez ces enfants en raison du taux majoré de malformations cardiaques par rapport à la population générale. La poursuite du suivi des enfants exposés in utero aux antirétroviraux est nécessaire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Damien Subtil

Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric Senneville

Monsieur le Docteur François Dubos

Monsieur le Docteur Thameur Rakza

Madame le Docteur Françoise Mazingue

