

# L'INFECTION PAR LE VIH DE L'ENFANT, 25 ANS PLUS TARD

par

S. BLANCHE

Les premières descriptions d'enfants infectés par le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH) datent d'il y a un peu plus de 25 ans. Après la phase d'observation impuissante de la progression dramatique de l'épidémie, les antiretroviraux ont permis brutalement une double révolution inespérée : celle d'abord du contrôle de la transmission de la mère à l'enfant à partir de 1994 puis celle du contrôle de l'infection chez les enfants déjà atteints à partir de 1996. Le défi majeur est d'organiser le transfert de connaissance et de moyens vers les pays de forte endémie où vit l'immense majorité des femmes et des enfants concernés. D'immenses progrès ont été faits récemment puisqu'on estime que près de deux millions de personnes sont désormais traitées par antiretroviraux dans les pays à faibles ressources mais le chemin sera encore très long avant une couverture à la fois quantitative et qualitative optimale de l'infection à l'échelle planétaire.

## TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

La transmission du VIH de la mère à l'enfant est le mode d'infection quasi exclusif de l'enfant. Le risque de contamination horizontale, mal évalué, n'a pas totalement disparu dans les pays du Sud : il peut s'agir de transfusions sanguines insuffisamment sécurisées ou d'utilisation de matériel à usage médical ou traditionnel mal stérilisé. Le viol présente aussi un risque réel pour l'enfant. L'épidémiologie pédiatrique est donc parallèle à celle de l'adulte, mais l'efficacité de la prévention de la transmission mère-enfant – quasi-totale au Nord depuis quelques années, encore très imparfaite au Sud – accentue le dramatique fossé Nord-Sud. L'OMS estimait fin 2007 qu'environ deux millions d'enfants étaient infectés par le VIH avec 420 000 nouvelles infections dans l'année et 290 000 décès. La proportion de femmes enceintes séropositives pour le VIH est de l'ordre de 3 à 8 % en Afrique de l'ouest et centrale, contre 15 à 30 % en Afrique australe.

En l'absence de toute prophylaxie, environ 15 à 20 % des mères transmettent le VIH-1 à l'enfant en pré ou péri-partum auquel il faut rajouter un risque additionnel de 10 à 15 % par l'allaitement. La physiopathologie de la transmission n'est pas univoque. Une contamination *in utero* est possible mais minoritaire. Elle est favorisée par l'existence d'une chorioamniotite mais aussi par une répllication virale maternelle très élevée telle qu'on peut l'observer en situation de primo-infection ou à un stade avancé de la maladie. Pour la majorité des

enfants toutefois la contamination intervient en *per-partum*, probablement à l'occasion de micro-transfusion materno-fœtale fréquente durant le travail. Là encore, le niveau de répliation virale maternelle est le facteur de risque essentiel de contamination de l'enfant bien qu'il n'y ait pas de seuil en-dessous duquel la transmission n'interviendrait pas. Les conditions d'accouchement, essentiellement la durée d'ouverture de l'œuf, peuvent favoriser le risque de transmission. Le rôle potentiellement infectant du passage de la filière génitale est probablement modeste : la pratique d'une césarienne ne diminue le risque de transmission que si elle est pratiquée avant le début du travail. Enfin, la prématurité est fortement associée à l'infection de l'enfant sans qu'il soit possible d'affirmer que c'est la prématurité et ses cofacteurs qui induisent l'infection ou l'inverse. Depuis une dizaine d'années, la prophylaxie de la transmission par antirétroviraux s'est révélée remarquablement efficace puisque le risque de transmission dans des conditions optimales de prise en charge d'une mère et de son enfant est désormais quasi-nul. Les risques liés aux conditions obstétricales disparaissent d'ailleurs sous traitement antirétroviral optimal. La première étape de cette prophylaxie est le dépistage de l'infection par le VIH suffisamment tôt durant la grossesse. Celui-ci est désormais bien mis en place dans les pays du Nord, mais reste un obstacle majeur dans les pays du Sud, tant dans l'organisation matérielle (proposition puis réalisation du test, récupération du résultat, délivrance du résultat, connexion avec la décision thérapeutique) que dans l'acceptabilité de la femme. Le risque de stigmatisation et ses conséquences personnelles, familiales, sociales sont encore très forts dans de nombreuses régions du monde. Le principe général de la prévention de la transmission durant la grossesse repose désormais sur l'administration d'une association triple d'antirétroviraux débutée en général au début du troisième trimestre de grossesse et maintenue jusqu'à l'accouchement de façon à obtenir durant cette période critique pour la transmission à l'enfant une répliation virale maternelle indétectable. Si la mère est déjà traitée ou doit être traitée dès le début de la grossesse, le traitement maternel est maintenu ou initié sans délai en tenant compte des rares contre-indications médicamenteuses identifiées à ce jour. Des programmes alternatifs ont été développés pour être proposés, faute de mieux lorsque ce traitement de référence n'est pas disponible ou impossible à mettre en place dans des pays ou régions où l'accès aux soins est limité. Ces programmes « simplifiés » dans leur durée et l'intensité de l'inhibition de la répliation virale maternelle s'avèrent tout de même remarquablement efficaces. Ainsi les recommandations de l'OMS éditées en 2006 basées sur une monothérapie de zidovudine associée en *per-partum* à une dose unique de névirapine permettent d'obtenir un taux de transmission (hors allaitement) de l'ordre de 3 à 4 % contre plus de 20 % (hors allaitement) en l'absence de traitement. Une dose unique de névirapine seule est même capable de diminuer de moitié ce risque et reste encore largement utilisée. Cette solution la plus simple ne devrait toutefois être réservée que lorsqu'il s'avère réellement impossible de faire plus. Outre leur efficacité médiocre, les régimes courts basés sur l'utilisation de la névirapine monodose induisent un risque de sélection de mutants important sur le virus maternel. Une co-médication antirétrovirale par bithérapie (zidovudine-lamivudine ou plus récemment ténofovir-emtricitabine) poursuivie quelques jours après le travail réduit ce risque d'acquisition de résistance et a été incluse dans les recommandations de l'OMS. Le risque de transmission à l'enfant est le même pour les différents sous-types du virus HIV-1 (groupe A, B, C ou souche recombinante CRF) mais un doute existe sur un sur-risque lié au virus du groupe D. Le profil d'acquisition des mutations de résistances à la névirapine est légèrement différent selon les sous-types. La transmission du HIV-2, éloignée phylogénétiquement du HIV-1 et dont le potentiel répliatif chez l'homme est bien moindre que celui du HIV-1 se transmet beaucoup plus rarement à l'enfant. Même en l'absence de traitement, le taux de transmission est de l'ordre de 1 à 2 % et concerne essentiellement des femmes en primo infection durant la grossesse ou

à un stade avancé de la maladie. Il n'y a pas de consensus sur la prophylaxie optimale. Une approche agressive se justifie certainement dans les deux situations pré-citées comme associées à un risque de transmission. Dans le cas contraire, une monothérapie de zidovudine semble être suffisante. Il faut rappeler l'inefficacité des molécules de type inhibiteur non nucléosidique sur le HIV-2.

L'actualisation régulière des ces recommandations, basée sur une recherche clinique dynamique incite à les consulter régulièrement, les principales étant librement accessibles sur internet [2].

### SUIVI INITIAL DU NOUVEAU-NÉ

Même si la plupart des enfants ne sont pas infectés par le VIH, une prise en charge soignée est nécessaire pour optimiser la prophylaxie et diminuer encore le risque d'infection. En outre, l'enfant et sa mère sont souvent dans une situation de vulnérabilité sociale, psychologique et administrative pouvant requérir une aide spécifique. Tous les soins de puériculture usuels peuvent être réalisés normalement. L'intérêt d'un bain antiseptique par une solution virucide n'est pas établi. Le cas échéant, il doit être réalisé très délicatement compte-tenu du rôle potentiellement délétère que représenteraient des effractions cutanées ou muqueuses en présence du virus sur la peau et les muqueuses (y compris gastriques). La poursuite du traitement prophylactique doit être si possible anticipée dès la fin de la grossesse car son choix dépend en partie de ce que la mère a reçu. Dans le cas d'un traitement maternel jugé optimal, le traitement est poursuivi sous forme de zidovudine seule. Les recommandations des pays du Nord le maintiennent durant quatre à six semaines mais il est proposé durant une semaine dans les pays où le traitement complet ne peut être administré. Le renforcement de ce traitement s'impose à chaque fois que le traitement maternel est jugé insuffisant : traitement court ou mal pris avec charge virale (lorsque celle-ci est disponible) détectable avant l'accouchement. Cette intensification n'est pas codifiée. Elle se fait souvent sous forme d'une trithérapie dans les centres du Nord ou de façon, là encore, simplifiée sous forme de zidovudine durant quatre semaines associée à une dose unique de névirapine lorsqu'il n'est pas possible de faire autrement. Comme pour la mère, l'usage de la névirapine en dose unique est associé à un risque élevé d'acquisition de mutations de résistances à cette molécule si la prophylaxie a échoué. Le choix ultérieur du traitement doit en tenir compte dans la mesure du possible [2].

De façon générale, la tolérance des antirétroviraux pour le fœtus et le nouveau-né est plutôt bonne. Aucune tératogénèse n'a pu être formellement démontrée pour l'espèce humaine. L'efavirenz induit des anomalies du tube neural chez les primates et son utilisation dans la période embryonnaire humaine est contre-indiquée sauf lorsqu'il n'est pas possible de faire autrement. Le risque de prématurité lié aux antiprotéases reste encore controversé. La génotoxicité potentielle des analogues nucléosidiques – en premier lieu la zidovudine dont l'interaction avec l'ADN nucléaire et mitochondrial est bien établie - mérite une attention particulière. La toxicité principale de cette molécule est une anémie réversible, mais une inhibition durable des autres lignées hématopoïétiques est observée dans de nombreuses cohortes. Un risque rare d'encéphalopathie avec dysfonction mitochondriale persistante a été observé [3]. La tolérance fœtale des autres molécules de la même classe reste encore largement méconnue [4].

### PROCÉDURE DIAGNOSTIQUE SPÉCIFIQUE À L'ENFANT

Le passage transplacentaire des anticorps maternels de type IgG oblige à recourir au test d'isolement de virus de type PCR pour le diagnostic précoce de l'infection. Selon les écoles,

il peut s'agir de la PCR ARN ou ADN dont la sensibilité et la spécificité diagnostique à cet âge de la vie sont équivalentes [5]. Cette recherche débute idéalement dès la naissance, mais le nombre d'enfants infectés identifiés en période périnatale est limité puisque l'essentiel des cas de contamination a lieu juste au moment de l'accouchement. Il faut attendre quelques semaines de réplication virale avant que celle-ci puisse être détectée dans les méthodes usuelles et la recherche de virus est en général répétée à 1 mois et 3 mois, voire même à 6 mois dans certains centres. Une sérologie négative à 18 mois complète souvent la démarche même si certains jugent possible d'interrompre le suivi à 6 mois sur une PCR négative. Dans les situations d'accès limité aux soins, la première PCR est souvent effectuée à six semaines de vie dans une recherche de compromis coût/sensibilité. En cas d'allaitement, le risque d'infection reste toujours possible et un test diagnostique (soit PCR avant 18 mois, soit sérologie après 18 mois) doit être effectué au moins 4 à 6 semaines après le sevrage pour être interprétable. Tout résultat de PCR positif doit être contrôlé sans délai avant d'affirmer l'infection de l'enfant. La symptomatologie de l'enfant peut aussi aider à la procédure diagnostique. La présence d'adénopathie axillaire, de splénomégalie, de muguet buccal sont très évocateurs de l'infection dans les premiers mois de vie, mais bien sûr très peu spécifiques. Une toux persistante, des infections répétées ORL, cutanées, digestives, un état de dénutrition, un état d'hypertonie ou d'hypotonie neurologique témoignent d'une maladie déjà avancée. En l'absence d'accès aux tests diagnostiques par PCR, un diagnostic clinique présomptif peut suffire à mettre en place un traitement antirétroviral dans l'attente d'une confirmation formelle ultérieure. Le calendrier vaccinal peut être effectué normalement et le programme élargi de vaccinations (PEV) de chaque pays est maintenu. Le seul vaccin qui pose problème est le BCG dont la persistance dans l'organisme est susceptible d'engendrer ultérieurement une diffusion du micro-organisme vaccinal. Il reste contre-indiqué chez l'enfant infecté dans les pays du Nord. Des recommandations récentes de l'OMS préconisent aussi cette abstention dans les pays du Sud où la prise en charge de l'enfant infecté se met en place grâce à un diagnostic précoce. Les autres vaccins vivants (MMR, fièvre jaune) ne posent pas le même problème de persistance et peuvent être faits normalement sauf si l'enfant est dans une phase avancée de l'infection à VIH. Une prévention de l'infection précoce à *pneumocystis jiroveci* est proposée à partir d'un mois et jusqu'à 12-18 mois à tout enfant exposé au VIH dans l'attente d'une confirmation du diagnostic de non infection. Elle est basée sur le triméthoprime sulfaméthoxazole (30mg/kg de sulfaméthoxazole). Ce traitement systématique est désormais abandonné au Nord où la procédure diagnostique resserrée permet de repérer les enfants infectés sans délai. Seul ceux-ci en bénéficient alors.

## LE RISQUE DE TRANSMISSION PAR L'ALLAITEMENT

La prophylaxie du risque liée à l'allaitement est l'une des questions centrales, aujourd'hui fortement débattues [6]. Dans les pays du Nord, l'allaitement artificiel est la règle, mais le risque nutritionnel infectieux associé à ce type d'alimentation pose un problème majeur dans les pays du Sud. Selon les recommandations de l'OMS, la proposition d'un tel allaitement artificiel ne doit être faite que là où ce type d'alimentation peut être raisonnablement proposé à la fois en terme de coût, de faisabilité dans la durée, d'acceptabilité et de sécurité infectieuse et nutritionnelle. Dans tous les autres cas, l'allaitement maternel est encouragé. Plusieurs approches de « sécurisation » de l'allaitement maternel sont en cours. La première est de tenter de rendre l'allaitement « exclusif » puisqu'il est bien démontré qu'une alimentation mixte augmente le risque de contamination de l'enfant. L'autre approche repose, là encore, sur l'efficacité des antirétroviraux, soit par traitement antirétroviral maternel

durant l'allaitement, soit par traitement de l'enfant selon le principe de « prophylaxie post-exposition » durant toute la durée de l'allaitement. Les premiers résultats de ces deux stratégies sont extrêmement encourageants laissant penser que le risque de transmission post-natal par l'allaitement pourrait être dans un futur proche bien maîtrisé. La faisabilité et la tolérance à l'enfant de ce traitement prophylactique postnatal – qu'il soit directement donné à l'enfant ou ingéré via le lait maternel- devront toutefois être précisément évaluées.

## TRAITEMENT DE L'ENFANT INFECTÉ

La prophylaxie des infections opportunistes ou bactériennes a joué initialement un grand rôle dans la réduction de la mortalité de l'enfant infecté. Ainsi, l'efficacité préventive anti-bactérienne de l'administration systématique de TMP SMX, déjà évoquée dès l'âge d'un mois de façon préemptive, est bien démontrée à tout âge et permet une réduction significative de la mortalité. Elle reste recommandée pour tous les enfants infectés vivant dans les pays où l'accès aux soins est limité. Au Nord, sa prescription est plus circonstanciée, soit devant la répétition d'infections bactériennes malgré un taux de CD4 apparemment correct soit plus classiquement devant une lymphopénie CD4. Ce sont, bien sûr, les antirétroviraux qui ont totalement modifié le devenir de l'enfant infecté par le VIH, quand ils sont disponibles. La réduction de la morbidité, de la mortalité observée dans toutes les cohortes des pays du Nord est majeure et place désormais l'enfant infecté en situation de maladie chronique, stable, compatible avec un développement harmonieux. Le risque de SIDA est désormais pratiquement contrôlé au moins à moyen terme avec un recul de 10 ans des multithérapies antirétrovirales. On cherche désormais à évaluer le pronostic de qualité de vie à très long terme en tenant compte des effets potentiellement délétères du virus et/ou des traitements sur différents organes, notamment le système endothélial vasculaire et le système nerveux central. Les principes généraux du traitement antirétroviral chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte, notamment dans la recherche d'une répllication virale durablement indétectable, seule garante d'une efficacité à long terme et de l'absence de sélection de mutation de résistance. Chez l'enfant âgé de plus d'un an, les indications de traitement reposent sur le niveau de CD4. Avant un an, la plupart des recommandations proposent un traitement systématique compte tenu de la difficulté de prédiction d'une forme précoce et sévère sans qu'il soit aujourd'hui possible de déterminer combien de temps ce traitement systématique devra être maintenu. Le choix des molécules, les seuils de début de traitement évoluent rapidement et les guidelines édités par l'OMS ainsi que par les autorités de santé de nombreux pays doivent être régulièrement consultés. Les premiers résultats observés dans les pays du Sud sont très encourageants, montrant des réductions profondes de la mortalité, sous réserve qu'ils ne soient pas débutés à un stade trop avancé de la maladie. La principale question posée pour le futur est la faisabilité à très large échelle, de façon décentralisée et sur le long terme de ces programmes dans les pays pauvres compte tenu du nombre considérable d'enfants à traiter [7].

*Stéphane Blanche*

*Unité d'immunologie – Hématologie pédiatrique*

*Hôpital Necker enfants Malades, Paris et EA 3620 Faculté René Descartes Paris V*

*Email : stephane.blanche@nck.aphp.fr*

## RÉFÉRENCES

1. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med.* 2002 Jun 13;346(24):1879-91
2. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'expert. Rapport 2008. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
3. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigeneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rötig A, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet.* 1999 Sep 25;354(9184):1084-9
4. Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Saf.* 2007;30(3):203-13
5. Fiscus SA, Cheng B, Crowe SM, Demeter L, Jennings C, Miller V, Respass R, Stevens W; Forum for Collaborative HIV Research Alternative Viral Load Assay Working Group. HIV-1 viral load assays for resource-limited settings. *PLoS Med.* 2006 Oct;3(10):e417
6. Gray GE, Saloojee H. Breast-feeding, antiretroviral prophylaxis, and HIV. *N Engl J Med.* 2008 Jul 10;359(2):189-91
7. [http://www.who.int/hiv/paediatric/Paeds\\_programming\\_framework2008.pdf](http://www.who.int/hiv/paediatric/Paeds_programming_framework2008.pdf)