

## Dysfonctionnement mitochondrial et exposition périnatale aux analogues nucléosidiques antirétroviraux

S. Blanche<sup>1</sup>, M. Tardieu<sup>3</sup>, P. Rustin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service d'immunologie hématologie pédiatrique et laboratoire Inserm U429 (développement normal et pathologique du système immunitaire), <sup>2</sup> laboratoire Inserm U393 (handicaps génétiques de l'enfant), hôpital Necker-Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15; <sup>3</sup> service de neurologie pédiatrique et laboratoire Inserm CRI 9612 (virus, neurone et immunité), hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

(Reçu le 5 septembre 1999; accepté le 14 septembre 1999)

**antirétroviraux / grossesse (médicaments et) / maladie mitochondriale / VIH child / HIV protease inhibitors / mitochondrial encephalomyopathies / pregnancy complication, infections**

La prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de la mère à l'enfant par la zidovudine a été démontrée dans une étude contrôlée contre placebo (protocole ACTG076) [1]. Après les recommandations officielles de mise en place de cette prévention, une importante réduction du nombre d'enfants infectés en période périnatale a été observée dans toutes les cohortes épidémiologiques concernées et notamment en France [2]. Plusieurs programmes de traitement préventif adaptés aux conditions médico-économiques locales ont été mis en place dans les pays en voie de développement où vit la plupart des femmes infectées par le VIH [3].

La tolérance de ce traitement administré durant la deuxième moitié de la grossesse, le travail et chez le nouveau-né durant six semaines, a d'emblée été et reste une préoccupation [4-6]. Les premières analyses sont plutôt rassurantes, qu'il s'agisse des données du protocole initial [7] ou des différentes études qui ont suivi. Le principal effet secondaire, comme attendu, est une anémie macrocytaire rapidement régénérative après l'arrêt du traitement et ne nécessitant qu'exceptionnellement l'arrêt prématuré du traitement ou un support transfusionnel. Ces analyses ne portent toutefois que sur un faible nombre d'enfants ou sont issues de registres épidémiologiques non réellement destinés à ce type d'analyse. En outre, on ne peut exclure un effet indésirable s'exprimant tardivement, après les délais usuels de suivi des nouveau-nés non infectés par le VIH. Cela a justifié la mise en

place d'études de suivi à long terme d'enfants «exposés» (étude ACTG219 par exemple) [8] ou, comme en France, de registres nationaux des prescriptions d'antirétroviraux durant la grossesse, base d'un travail de pharmacovigilance. La situation devient plus complexe depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales, qu'il s'agisse du maintien d'un traitement efficace débuté avant la grossesse ou de la volonté d'utiliser un traitement préventif à l'action antivirale plus puissante que celle de la zidovudine en monothérapie.

Nous avons rapporté récemment huit observations de dysfonctionnement mitochondrial chez des enfants non infectés par le VIH, suivis dans le cadre de la cohorte périnatale française [9]. Trois avaient une symptomatologie neurologique sévère, s'apparentant pour deux au cadre général du syndrome d'Alpers, pour l'autre au syndrome de Leigh. Deux d'entre eux sont décédés. Un quatrième avait une symptomatologie neurologique moins sévère, constituée d'un syndrome pyramidal discret et de convulsions hyperthermiques répétées. Un cinquième avait un tableau associant une myopathie modérée, une cardiomyopathie et une hyperlactatémie persistante. Enfin, trois enfants ne présentaient que des perturbations biologiques, détectées dans le cadre du suivi usuel des enfants nés de mère infectée par le VIH: élévation persistante des transaminases, de la lipase et/ou des lactates sanguins. Aucun de ces huit enfants n'était infecté par le VIH. Le traitement préventif administré durant la grossesse était quatre fois la zidovudine, quatre

fois l'association zidovudine–lamivudine. Aucune des mères n'était toxicomane. Le profil enzymatique constaté pour les cinq enfants symptomatiques affirmait sans ambiguïté un dysfonctionnement mitochondrial portant sur le complexe I et parfois IV de la chaîne respiratoire. Le déficit était partiel pour les enfants moins sévèrement atteints. L'étude de l'ADN mitochondrial ne retrouvait pas les délétions, duplications ou mutations classiquement associées aux encéphalopathies mitochondriales constitutionnelles, notamment celles du syndrome *neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP)–Leigh*. Il est important de noter toutefois qu'une majorité de ces maladies mitochondriales constitutionnelles ne sont pas encore caractérisées sur le plan génomique [10, 11].

La toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques anti-VIH est bien connue chez l'adulte et l'enfant infecté par le VIH [12, 13]. Elle est principalement liée à l'inhibition par les nucléosides de la  $\gamma$  polymérase, responsable de la duplication de l'ADN mitochondrial. En outre, les analogues nucléosidiques antirétroviraux actuellement utilisés appartiennent au groupe des 2', 3'-dideoxyanalogues et sont dépourvus d'un radical hydroxyl en position 3'. Ils agissent donc aussi en interrompant la chaîne d'ADN dans laquelle ils sont intégrés. De nombreux modèles expérimentaux cellulaires ou animaux confirment ces données. La traduction clinique est toutefois différente d'une molécule à l'autre: celle de la zidovudine est principalement hématologique et musculaire incluant des cardiomyopathies chez l'enfant. Celles de la zalcitabine, de la stavudine, de la didanosine s'expriment surtout par des neuropathies périphériques mais des pancréatites et hépatites ont aussi été décrites avec les deux dernières. Un tableau sévère d'acidose lactique a été décrit avec la zidovudine, la stavudine, la didanosine.

À l'exception de l'anémie dont la physiopathologie est peut-être multifactorielle, aucune toxicité mitochondriale n'a encore été décrite chez le fœtus et les nouveau-nés exposés in utero aux analogues nucléosidiques. Le groupe de Poirier du National Cancer Institute (NCI) aux États-Unis a toutefois attiré récemment l'attention sur ce problème potentiel dans une expérimentation animale [14]. Après avoir démontré l'intégration de la zidovudine dans l'ADN mitochondrial de fœtus de singe *Erythrocebus patas* après exposition transplacentaire, ils démontrent, dans ce même modèle animal, un dysfonctionnement enzymatique mitochondrial. Pour une exposition à des doses et des durées similaires à celles utilisées pour les femmes infectées par le VIH-1, une diminution très significative et dose-dépendante du complexe respiratoire I est mise en évidence en même temps qu'une morphologie anormale des mitochondries en microscopie électronique dans le muscle squelettique et cardiaque des fœtus. On ne peut dire dans ce modèle si ces anomalies tissulaires sont réversibles après la naissance, ni quelle serait leur expression clinique.

L'hypothèse d'une toxicité médicamenteuse est donc extrêmement probable mais devra être formellement démontrée par la poursuite de l'analyse épidémiologique en cours et de l'approche expérimentale sur l'animal. Cette hypothèse incite à évoquer de principe un tel dysfonctionnement mitochondrial devant des symptômes inexpliqués chez un enfant «exposé» au traitement anti-rétroviral en période périnatale.

Le diagnostic de mitochondriopathie n'est pas toujours aisé et requiert le plus souvent une certaine agressivité d'investigation. La traduction clinique, comme pour les huit enfants décrits ici, est extrêmement variable, pouvant toucher de nombreux organes. Il est en outre envisageable mais reste à démontrer qu'une toxicité «a minima», sans traduction clinique et réversible après l'arrêt du traitement, puisse être engendrée. Les observations récentes d'acidose lactique transitoire réversible à l'arrêt du traitement vont dans ce sens [15]. Une analyse prospective autant que rétrospective, centrée sur la symptomatologie clinique et biologique mitochondriale est en cours tant pour l'exposition in utero à la zidovudine en monothérapie que pour toutes les associations nucléosidiques. Il est possible que cette toxicité s'exerce sur un terrain génétique particulier qu'il conviendra de déterminer, comme cela a pu l'être pour d'autres substances telles que le valproate [16] ou les aminoglycosides [17].

Dans l'état actuel de nos connaissances, ces données ne remettent bien sûr pas en cause le principe fondamental de la prophylaxie de la transmission périnatale du VIH. Elles incitent toutefois à une certaine prudence, à un effort d'information des femmes sur les incertitudes qui pèsent encore sur ce type de traitement parallèlement à leur extraordinaire efficacité à protéger l'enfant d'une maladie potentiellement mortelle.

## RÉFÉRENCES

- 1 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. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1173-80.
- 2 Mayaux MJ, Teglas JP, Mandelbrot L, Berrebi A, Gallais H, Matheron S, et al. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother to child HIV-1 transmission in France. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 857-62.
- 3 Morris K. Short courses of AZT halves HIV-1 perinatal transmission. *Lancet* 1998 ; 351 : 651.
- 4 Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Vermund SH. Zidovudine for the prevention of vertical HIV transmission: a decision analytic approach. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1995 ; 9 : 401-7.
- 5 Zidovudine for mother, fetus and child: hope or poison? *Lancet* 1994 ; 344 : 207-9.
- 6 Newell ML, Gibb DM. A risk-benefit assessment of zidovudine in the prevention of perinatal HIV transmission. *Drug Saf* 1995 ; 12 : 274-82.
- 7 Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Slama A, Barret B, Firion G, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998 ; 12 : 1805-13.

- 8 Culnane M, Fowler MG, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, et al. Lack of long term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999 ; 281 :151-7.
- 9 Blanche S, Tardieu M, Rustin P. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral analogues. *Lancet* 1999 ; 354 : 1084-9.
- 10 Poulton J. Mitochondrial gene mutations. *Eur J Paediatr Neurol* 1998 ; 2 : 99-103.
- 11 Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 638-45.
- 12 Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nature Med* 1995 ; 1 : 417-21.
- 13 Brinkman K, Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998 ; 12 : 1735-44.
- 14 Gerschenson M, Erhart SW, Paik CY, Poirier MC. NCI, NIH, Bethesda, MD. Transplacental exposure to 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine (AZT) is genotoxic to fetal skeletal and cardiac muscle mitochondria [Abstract]. *Am J Hum Genet* 1998 ; 63 : 164.
- 15 Scalfaro P, Chesaux JJ, Buchwalder PA, Biollaz J, Micheli JL. Severe transient neonatal lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 247-50.
- 16 Ponchaut S, Vanhoof f, Veitch K. Valproate and cytochrome c oxidase deficiency. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 133-5.
- 17 Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 15-9.

## Nouvelles brèves

### ■ Obésité de l'enfant et santé de l'adulte

Depuis plusieurs années des relations claires ont été établies chez l'adulte entre l'obésité et les maladies cardiovasculaires ainsi que des affections comme l'hypertension artérielle, les anomalies lipidiques et des lipoprotéines, le diabète de type 2. La prévalence de l'obésité infantile ayant augmenté considérablement ces dernières années dans la majorité des pays développés, plusieurs études récentes ont tenté de mettre en évidence un lien entre l'obésité de l'enfant et l'obésité à l'âge adulte, et plus directement entre l'obésité de l'enfant et les facteurs de risque de mortalité, en particulier cardiovasculaire. Ainsi, dans une étude prospective de cohorte réalisée au Japon, Sugimori et al. [1] ont mesuré la taille et le poids de 479 enfants (343 garçons et 136 filles) annuellement à partir de leur entrée à l'école primaire (six ans) jusqu'à la dernière année de collège (17 ans). Près de 50 % des enfants qui présentaient une obésité à l'âge de six ans sont restés obèses à l'âge de 17 ans et 70 % des enfants obèses à l'âge de 16 ans le sont restés à l'âge de 17 ans. De plus, plus l'obésité commençait tôt

dans l'enfance plus l'index de corpulence était élevé à l'âge de 17 ans.

Par une autre approche, Vanhala et al. [2] ont étudié rétrospectivement chez 428 adultes finlandais (210 hommes et 218 femmes âgées de 36 à 46 ans) l'association entre l'index de corpulence et le « syndrome métabolique » défini par l'association d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie et d'une insulino-résistance. Parmi les enfants obèses à l'âge de sept ans, l'odds ratio pour ce syndrome métabolique à l'âge adulte était de 4,4 par rapport aux enfants ne présentant pas d'obésité. Ce risque restait significatif après ajustement sur l'âge, le sexe et l'obésité actuelle (odds ratio de 2,4 avec un intervalle de confiance de 2,1 à 9,5). Dans l'étude américaine de cohorte Boyd Orr avec un suivi de 57 ans, c'est l'association entre l'index de corpulence mesuré dans l'enfance et la mortalité, en particulier d'origine cardiovasculaire chez l'adulte, qui a été évaluée [3]. La mortalité toutes causes confondues et la mortalité cardiovasculaire étaient associées à un index de corpulence plus élevé dans l'enfance (mesuré chez les sujets lorsqu'ils étaient âgés de deux ans à 14 ans et neuf mois). Les odds ratio pour la mortalité des sujets dont l'index de corpulence dans l'enfance était supé-

rieur au 75<sup>e</sup> percentile, étaient de 1,5 (intervalle de confiance de 1,1 à 2,2) pour la mortalité toutes causes confondues, et de 2 (intervalle de confiance de 1 à 3,9) pour les maladies coronariennes, par rapport aux sujets dont l'index de corpulence dans l'enfance était normal. Ces observations suggèrent que la prévention et la prise en charge précoce de l'obésité dans l'enfance sont des enjeux importants pour la mortalité à l'âge adulte, mais que ces stratégies n'ont de sens que si la réduction pondérale obtenue persiste à l'âge adulte.

- 1 Sugimori H, Yoshida M, Izuno T, Takahashi E, Nanri S. Temporal course of the development of obesity in Japanese school children: a cohort study based on the Keio Study. *J Pediatr* 1999 ; 134 : 749-54.
- 2 Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinänen-Kiukkaanniemi SM, Kumpusalo EA, Takala JK. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 ; 23 : 656-9.
- 3 Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Smith GD. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67 : 1111-8.

F. Gottrand  
Hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille