

Aspects virologiques de la transmission mère-enfant : Facteurs maternels : virus et génétique

Sonia Guiramand-Hugon

Laboratoire de virologie, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Laurence Morand-Joubert

Laboratoire de virologie, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Environ un demi million d'enfants sont infectés chaque année par le VIH-1 via la transmission materno-infantile, la grande majorité des cas survenant en Afrique sub-saharienne. La transmission materno-infantile survient au cours de la grossesse ou plus particulièrement pendant la période périnatale.

Trois facteurs principaux semblent intervenir sur cette transmission : des facteurs maternels – notamment le niveau de la charge virale –, des facteurs viraux et enfin des facteurs génétiques de l'enfant. Les interventions thérapeutiques actuellement utilisées portent sur les facteurs maternels. Ainsi, le taux de transmission materno-infantile du VIH-1, établi à environ 20% en l'absence de traitement antirétroviral préventif, est réduit à 5% avec le traitement préventif par la zidovudine (AZT) et autour de 2,6 % avec l'association AZT+3TC+césarienne programmée.

Les étapes de la transmission virale

Il faut distinguer trois étapes : la transmission *in utero* (précoce et tardive), la transmission *per partum* et la transmission par l'allaitement.

Par un modèle de Markov, Rouzioux et coll. (1) ont estimé le moment de la transmission chez 95 enfants non allaités, infectés par le VIH. En recherchant la présence du virus par PCR au cours des premiers jours de vie et en datant la séroconversion

par rapport à la naissance, les auteurs ont estimé à moins de 2% les enfants infectés plus de deux mois avant la naissance, à 35% les enfants infectés *in utero* moins de 2 mois avant la naissance et à 65% les enfants infectés au moment de l'accouchement.

La transmission précoce *in utero* est rare, elle a été mise en évidence dans de rares cas par la détection de virus au niveau fœtal à 12 semaines de gestation. En effet, l'étude de tissus provenant de 100 fœtus aux 1^{er} et 2^e trimestres n'a retrouvé que 2 thymus infectés par le VIH-1, ce qui souligne la rareté des infections précoces chez des fœtus *a priori* viables (2).

La transmission tardive *in utero* a été mise en évidence par la détection de VIH-1 dans le liquide amniotique, et par le fait que certains enfants ont une charge virale positive dès la naissance (3). Plusieurs études ont montré que le risque de transmission est maximal pendant l'accouchement lorsque l'enfant est en contact avec le sang et les sécrétions vaginales de la mère. Cette transmission *per partum* est supportée par les faits suivants : plus de 50% des enfants infectés ont des cultures virales négatives durant les premiers jours de vie, et l'on note une rapide augmentation des cultures virales positives au cours de la première semaine de vie (3).

La majorité des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et à l'accouchement mais l'allaitement représente entre 5 et 15% des infections péri-natales.

Hypothèses sur les mécanismes de transmission

Transmission *in utero*

Le VIH-1 peut infecter le placenta à tous les stades de la grossesse. Certaines cellules placentaires telles que les cellules de Hofbauer (macrophages placentaires), et probablement les cellules trophoblastiques, expriment le récepteur CD4. L'enfant pourrait ensuite se contaminer via le liquide amniotique infecté.

La composition cellulaire du placenta se modifie au cours de la grossesse et le risque d'infection placentaire est par conséquent variable ; il semble cependant que le placenta ne soit pas un organe de réplication très actif du virus.

L'hypothèse la plus probable de la transmission *in utero* est un transfert de cellules infectées lors des échanges sanguins fœtaux maternels, plus importants en fin de grossesse.

Transmission *per partum*

Deux hypothèses sont avancées : la première est celle d'un contact direct du fœtus avec le sang maternel et les sécrétions génitales contenant des particules virales libres ou des cellules

infectées. Il a d'ailleurs été retrouvé que l'excrétion virale du VIH-1 dans les sécrétions cervico-vaginales est significativement plus élevée chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes (4). La seconde hypothèse est celle d'une transmission pendant le travail : les contractions utérines pouvant entraîner des micro-transfusions de sang maternel vers le sang fœtal.

Il est important de connaître le mode de transmission dominant au cours de l'accouchement pour déterminer l'intervention préventive la plus efficace : la césarienne programmée est plus appropriée pour éviter l'exposition dans la filière génitale, tandis que la prophylaxie de l'enfant par des antirétroviraux évite la transmission lors des micro-transfusions.

Transmission par l'allaitement

Plusieurs formes virales semblent participer à la transmission : en effet, le VIH-1 a été retrouvé à la fois sous forme de particules virales libres dans le lait (5) et associé à des cellules, principalement aux macrophages et aux lymphocytes CD4. De plus, certaines expériences *in vitro* suggèrent que les cellules épithéliales mammaires sont capables de répliquer le VIH-1.

Le VIH-1 pourrait être introduit directement dans la sous-muqueuse intestinale par une brèche dans la couche cellulaire de l'épithélium ou par petites altérations des jonctions entre les cellules épithéliales, conséquences d'une mauvaise nutrition ou de la présence concomitante d'autres organismes pathogènes.

D'autres cellules sont des portes d'entrée potentielles : les cellules épithéliales telles que les entérocytes et les cellules M spécialisées dans le transport d'agents infectieux jusqu'au tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale (6).

Facteurs impliqués dans la transmission materno-infantile

Influence de la charge virale au cours de la grossesse et à l'accouchement

La charge virale maternelle est le facteur prédictif le plus important de la transmission périnatale du VIH-1. Plusieurs études illustrent cette donnée : l'étude de Garcia et coll. (7) porte sur 552 couples mère-enfant (230 femmes traitées par AZT, 321 femmes non traitées). Les auteurs retrouvent une association significative entre la charge virale maternelle (moyenne de quatre prélèvements réalisés au cours de la grossesse) et le risque de transmission ; la charge virale médiane est plus élevée dans le groupe des femmes qui ont transmis le VIH-1 à leur enfant : 29 235 copies/ml contre 10 049 copies/ml dans le groupe des femmes qui n'ont pas transmis le virus. Il faut noter

une augmentation progressive de ce risque, parallèle à l'augmentation de la charge virale maternelle : le taux de transmission est de 40,6 % si la charge virale est supérieure à 100 000 copies/ml, de 30,9 % entre 50 000 et 100 000 copies/ml, de 21,3 % entre 10 000 et 50 000 copies/ml et de 16,6 % entre 1 000 et 10 000 copies/ml. Aucune valeur-seuil au-delà de laquelle le risque de transmission est de 100 % n'a été définie, et il existe des cas rapportés de transmission avec une charge virale inférieure à 1 000 copies/ml bien qu'aucun cas n'ait été retrouvé dans cette étude.

Le risque de transmission est davantage corrélé à la charge virale en valeur absolue qu'à son évolution au cours de la grossesse. De plus, aucune corrélation n'est retrouvée entre le niveau de la charge virale VIH-1 plasmatique à un moment de la grossesse et la date de la transmission (précoce ou tardive).

Une autre étude réalisée à Bangkok (8) retrouve une association significative entre la charge virale maternelle à l'accouchement et le risque de transmission *in utero* et *intra-partum* : le risque de transmission est de 29,6 % pour une charge virale supérieure à 18 500 copies/ml et de 7,5 % pour une charge virale inférieure à 18 500 copies/ml.

Une dernière étude portant exclusivement sur des femmes traitées préventivement par AZT (9) retrouve que le taux d'ARN VIH-1 plasmatique au troisième trimestre et à l'accouchement sont tous deux significativement corrélés à un risque de transmission. Lorsque l'ARN viral initial est inférieur à 500 copies/ml, aucune transmission n'est retrouvée ; s'il est supérieur à 500 copies/ml le risque de transmission verticale est de 6,1 %. Lorsque l'ARN viral à l'accouchement est inférieur à 500 copies/ml, aucune transmission n'est retrouvée ; lorsqu'il est supérieur à 500 copies/ml, le risque de transmission verticale est de 6,7 %.

Influence de la charge virale VIH-1 dans le lait

Une étude retrouve une corrélation entre une charge virale détectable dans le lait et un risque de transmission du VIH-1 (10) : les femmes ayant transmis le VIH-1 ont une charge virale dans le lait, 6 semaines après l'accouchement, de 700 copies/ml contre une charge virale inférieure à 200 copies/ml pour les femmes n'ayant pas transmis le virus. Les auteurs retrouvent que la charge virale plasmatique maternelle est un facteur prédictif d'une charge virale détectable dans le lait et donc d'un risque de transmission élevé. Cette étude montre aussi que, 6 semaines après l'accouchement, 16 % des femmes développent une mastite avec une charge virale moyenne dans le lait de 920 copies/ml. De ce fait, la présence d'une mastite retrouvée chez 27,1 % des femmes qui allaitent dans les 3 mois après

l'accouchement participerait à l'augmentation de la charge virale présente dans le lait.

Le lait maternel contient 10^4 à 10^6 cellules/ml dont des macrophages, des lymphocytes et des cellules épithéliales. L'ADN proviral est retrouvé dans le lait avec une prévalence de 44 à 58 % et le nombre de cellules infectées varie de façon importante (entre 10^{-4} et 10^{-1} cellules).

La charge virale dans le lait peut sembler basse comparée au taux plasmatique, mais si on considère qu'un enfant consomme 700 ml de lait par jour, soit 350 ml de chaque sein, l'exposition orale est de 245 000 copies/jour ce qui est considérable même si une faible proportion de ces particules virales sont infectieuses.

Dans les pays en développement où l'accès aux soins post-nataux n'est pas évident, mais surtout où l'allaitement est une pratique courante, le véritable risque réside dans le fait que les thérapeutiques préventives se terminent à l'accouchement et l'on peut craindre un rebond de la charge virale à l'arrêt des traitements. Une étude menée à Bobo Dioulasso montrerait que le rebond de charge virale à l'arrêt du traitement est aussi observé dans le lait.

Facteurs viraux et corécepteurs

Outre l'intervention du niveau de la charge virale maternelle, les caractéristiques des virus sont également impliquées dans la transmission.

Plusieurs études phylogénétiques ont montré que les virus retrouvés chez l'enfant infecté sont homogènes, révélant une transmission limitée et/ou sélectionnée d'un virus maternel le plus souvent minoritaire. En effet, cette homogénéité virale pourrait s'expliquer par une infection avec un très faible inoculum ou par une sélection des virus au tropisme le plus adapté. Dans cette dernière hypothèse, cette sélection proviendrait de l'utilisation de corécepteurs particuliers. En effet, les virus isolés chez l'enfant, au moment de la primo-infection, présentent le plus fréquemment un tropisme macrophagique et n'induisent pas de syncytia. Scarlatti et coll. montrent que les mères ayant un virus de phénotype SI, utilisant préférentiellement les corécepteurs CCR5 et CXCR4, ont un risque significativement plus important d'infecter leur enfant que les mères avec un virus de phénotype NSI (11). Cependant, d'autres études montrent que la transmission verticale a principalement lieu avec des souches NSI utilisant préférentiellement le corécepteur CCR5 (12). Une étude visant à étudier un éventuel effet protecteur de la délétion hétérozygote de 32 paires de bases dans le gène codant pour le CCR5 sur la transmission materno-infantile n'a retrouvé aucun effet

protecteur ; cette délétion réduit, par contre, le risque de progression vers la maladie chez les enfants infectés (13).

D'après cette observation, Van de Perre (14) s'interroge sur les corécepteurs réellement impliqués dans la transmission verticale et s'oriente vers une transmission par contact muqueux (contact cutané et/ou muqueux avec le liquide amniotique, avec les sécrétions cervico-vaginales, ingestion de colostrum et de lait maternel...). Cette voie de transmission utiliserait des récepteurs alternatifs tels que : GalCer/GalS, C3 et le fragment Fc des immunoglobulines.

La fréquence de la transmission dépend également de la nature du virus transmis. C'est le cas du VIH-2, bien moins pathogène que le VIH-1, et dont le taux de transmission est nettement plus faible que pour le VIH-1 : 1,2 % pour le VIH-2 contre 24,7 % pour le VIH-1 dans une étude réalisée en Côte d'Ivoire en 1994. Des fréquences similaires ont été retrouvées dans la cohorte française.

Au sein de la classe du VIH-1, l'ensemble des virus peut être transmis, y compris les virus du groupe O dont la transmission a été récemment documentée.

L'éventuelle différence de pathogénicité entre les sous-types viraux n'a pas été mise en évidence dans le cadre de cette transmission dont le taux reste identique dans les différents pays du monde, quelle que soit la répartition des sous-types viraux.

La résistance des virus maternels pourrait également intervenir à deux niveaux, sur la nature et la fréquence de cette transmission. Dans une étude portant sur l'analyse des séquences de 24 couples mères/enfants, la notion de transmission unique et homogène est retrouvée. En effet, malgré la présence chez la mère d'une double population de virus sauvages et mutés, la transmission ne concerne qu'un seul des variants. Dans cette même étude, la transmission des virus maternels résistants à l'AZT concerne uniquement les virus comprenant la mutation 215 (15). Concernant la conséquence de la résistance sur le risque de transmission, l'étude réalisée dans le protocole PACTG 076 montre une prévalence maternelle de 9,6 % de la mutation T215Y/F avec cependant aucune contamination infantile (16). Ces résultats obtenus sur un faible effectif doivent être interprétés avec prudence ; il n'existe pas, à ce jour, de relation évidente entre la résistance maternelle en tant que facteur indépendant de la charge virale et la transmission. -
Sonia Guiramand-Hugon, Laurence Morand-Joubert

1 - Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M et al.

" Estimated timing of mother-to-child HIV-1 transmission by use of a

Markov model "

Am J Epidemiol, 1995, 142, 1330-7

2 - Brossard Y, Aubin JT, Mandelbrot L et al.

" Frequency of early in utero HIV-1 infection : a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses "

AIDS, 1995, 9, 359-66

3 - Kalish LA, Pitt J, Lew J et al.

" Defining the time of fetal or perinatal acquisition of HIV-1 infection on the basis of age at first positive culture "

J Infect Dis, 1997, 175, 712-5

4 - Henin Y, Mandelbrot L, Henrion R et al.

" HIV in the cervicovaginal secretions of pregnant and non pregnant women "

J of AIDS, 1993, 6, 72-5

5 - Lewis P, Nduati R, Kreiss JK

" Cell free HIV-1 in breast milk "

J Infect Dis, 1998, 177, 34-

6 - Van de Perre P

" Transmission of HIV-1 through breast-feeding : how can it be prevented ? "

J Infect Dis, 1999, 179 (Suppl 3), S405-7

7 - Garcia P, Kalish LA, Pitt J et al.

" Maternal levels of plasma human deficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission "

N Engl J Med, 1999, 341, 394-402

8 - Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C et al.

" Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand "

AIDS, 1999, 13, 407-14

9 - Moffenson LM, Lambert JS, Stiehm ER et al.

" Risk factors for perinatal transmission of HIV-1 in women treated with zidovudine "

N Engl J Med, 1999, 341, 385-94

10 - Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR et al.

" HIV load in breast milk, mastitis and mother-to-child transmission of HIV-1 "

J infect Dis, 1999, 180, 93-8

11 - Scarlatti G, Hodara V, Roosli P et al.

" Transmission of HIV-1 from mother to child correlates with viral phenotype "

Virology, 1993, 197, 624-9

12 - Ometto L, Zanotto C, Maccabruni A et al.

" Viral phenotype and host-cell susceptibility to HIV-1 infection as risk factors for mother-to-child HIV-1 transmission "

AIDS, 1995, 9, 427

13 - Misrahi M, Teglas JP, N'Go N et al.

" CCR5 Chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children "

JAMA, 1998, 279, 277- 80

14 - Van de Perre P

" Mother-to-child transmission of HIV-1 : the " all mucosal " hypothesis as a predominant mechanism of transmission "

AIDS, 1999, 13, 1133-8

15 - Colgrove RC, Pitt J, Chung PH et al.

" Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations "

AIDS, 1998, 12, 2281-8

16 - Kully C, Yerly S, Erb P et al.

" Codon 215 mutations in HIV-infected pregnant women "

J Infect Dis, 1999, 179, 705-8