

VIH - PEDIATRIE

# Toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques

Albert Faye

Service d'héματο-immunologie, Hôpital Robert Debré (Paris)

**Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues**  
Blanche S.,  
Tardieu M.,  
Rustin P.,  
Slama A.,  
Barret B.,  
Firtion G.,  
Ciraru-Vigneron N., Lacroix C.,  
Rouzioux C.,  
Mandelbrot L.,  
Desguerre I.,  
Rötig A.,  
Mayaux M.-J.,  
Delfraissy J.-F.  
The Lancet,  
1999, 354,  
1084-89

**La mise en évidence de dysfonctions mitochondriales consécutives à une exposition périnatale à certains antirétroviraux interpelle infectiologues et pédiatres sur l'escalade thérapeutique actuelle dans le cadre des traitements antirétroviraux pendant la grossesse. Choisir entre deux risques ?**

L'utilisation large des analogues nucléosidiques (AN) dans le cadre des grossesses de mères séropositives a permis de réduire la transmission mère enfant (TME) du VIH de 15-20% avant

1994 à environ 2-5% actuellement en France.

Jusqu'à présent, aucune toxicité majeure des AN n'avait été retrouvée chez le nourrisson. La mise en évidence par S. Blanche et coll. d'une toxicité mitochondriale des AN chez 8 nourrissons en France a bien entendu suscité beaucoup d'émoi et parfois même de vives polémiques au niveau international.

Cette toxicité a été mise en évidence initialement chez 2 nourrissons dans le cadre d'un essai de tolérance de l'association AZT+3TC pendant la grossesse chez la mère et en période néonatale chez le nourrisson (essai ANRS 075). Par la suite, une étude rétrospective effectuée grâce à un algorithme de dépistage de mitochondriopathie a été conduit dans le cadre de l'Enquête Périnatale Française (EPF). Cette étude a permis de retrouver une dysfonction mitochondriale persistante chez 6 nourrissons sur un ensemble de 1754 couples mère-enfant exposés aux AN et sur un total de 3779 couples mère-enfant analysés depuis le début de l'EPF.

Sur ces 8 nourrissons, 4 ont été exposés à l'AZT seul et 4 à l'association AZT+3TC. 2 d'entre eux sont décédés respectivement à l'âge de 11 mois et à l'âge de 13 mois dans un tableau d'encéphalopathie sévère. Les signes cliniques ou biologiques de dysfonction mitochondriale sont apparus entre les premiers jours de vie et jusqu'à l'âge de 14 mois. 3 nourrissons sur 8 n'ont présenté aucun signe clinique. Les principaux signes comportaient, pour les 5 autres, des troubles neurologiques à type de convulsions non fébriles répétées ou de convulsions fébriles fréquentes, des troubles de la vision, un syndrome pyramidal pouvant conduire à une tétraparésie et, pour un enfant, une myopathie persistante à l'âge de 4 ans associée à une cardiomyopathie transitoire à l'âge de 15 mois. Sur le plan biologique, 5 enfants sur 8 ont présenté une acidose lactique persistante, 3/8 une élévation des transaminases, 2/8 une perturbation du bilan pancréatique et un nourrisson a présenté une élévation des CPK. Sur le plan de l'imagerie, 5 à 6/8 présentaient des anomalies au niveau de l'IRM cérébrale et, sur le plan des explorations fonctionnelles, 2 nourrissons présentaient des anomalies de l'électrorétinogramme.

Ces 8 nourrissons n'étaient pas infectés par le VIH et étaient séronégatifs à l'âge de 15 mois ou au décès pour 2 d'entre eux. Les traitements autres que les AN pendant la grossesse comportaient des vitamines du fer et, pour seulement une grossesse, du cotrimoxazole. Le traitement antirétroviral a été débuté pendant la grossesse dans 5 cas. Durant 3 de ces 5 grossesses, une association AZT+3TC a été débutée à partir de la 32<sup>e</sup> semaine. Pour une grossesse, l'AZT a été débuté pendant le travail. 2 mères étaient sous bithérapie AZT+ddI au moment

de la conception. Pour les 2, la ddi a été arrêtée respectivement à 5 et 6 semaines d'aménorrhée.

Les études mitochondriales ont été menées chez tous les enfants sur biopsies musculaires, mais aussi pour certains nourrissons au niveau du foie, du muscle cardiaque et des lymphocytes du sang périphérique. L'étude histologique, histoenzymologique et en microscopie électronique du muscle était normale pour 6 des 8 enfants. Ce sont les études spectrophotométriques et polarographiques de l'activité et des rapport d'activités enzymatiques des complexes de la chaîne respiratoire qui ont permis de mettre en évidence une dysfonction mitochondriale. Dans le cadre d'une comparaison avec une population contrôle comportant des enfants normaux et des enfants présentant des maladies métaboliques sans mitochondriopathie, des déficits en particulier en complexes I et/ou IV ou une augmentation relative des autres complexes suggérant un déficit en complexe I et IV ont été mis en évidence. Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de diminution globale de la quantité d'ADN mitochondrial, ni de mutations habituellement retrouvées dans des mitochondriopathies identifiées.

Dans la discussion, les auteurs mettent en rapport les signes cliniques et biologiques des 8 nourrissons avec les anomalies mitochondriales retrouvées. Il expliquent l'absence de déplétion en ADN mitochondrial, que l'on s'attendrait à trouver, par la prolifération de mitochondries anormales. Ils mettent par ailleurs en parallèle leurs constatations avec des données issues d'études chez le singe où l'on constate une incorporation de l'AZT dans l'ADN mitochondrial du fœtus ainsi qu'une dysfonction mitochondriale chez l'animal nouveau-né (1). La prévalence des mitochondriopathies dans la population pédiatrique est estimée à 1 sur 5000 à 20 000 enfants. La rareté de ces mitochondriopathies vient donc conforter l'hypothèse de la toxicité des AN chez les enfants exposés. Enfin, les auteurs insistent sur le caractère non spécifique des symptômes cliniques ou biologiques qui peuvent conduire à sous-estimer la fréquence des mitochondriopathies. Ceci renforce la nécessité du développement d'explorations enzymatiques spécifiques. Les auteurs pensent que l'analyse du rapport bénéfice-risque de la prophylaxie par les AN ne peut être actuellement réalisée car elle serait trop précoce. L'AZT doit donc rester la prophylaxie de référence. Les auteurs concluent sur le risque théorique de l'association de plusieurs AN dans le cadre de la prévention de la TME du VIH et sur la nécessité de l'information des mères par rapport à ces risques.

La toxicité mitochondriale des AN est en fait connue depuis longtemps chez l'adulte. Ils peuvent tous être responsables d'effets secondaires tel que myopathie, neuropathie,

cardiomyopathie, stéatose microvésiculaire, pancréatite ou acidose lactique (2). Les AN peuvent en effet inhiber la polymérase qui est uniquement présente dans la mitochondrie. Ils interfèrent avec la synthèse de l'ADN mitochondrial et de certains polypeptides des complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire. La toxicité des AN peut aussi comporter une augmentation des espèces réactives de l'oxygène responsable d'une altération qualitative de l'ADN mitochondrial.

Enfin, un cas d'acidose lactique néonatale prolongée chez un nourrisson exposé à l'AZT a déjà été décrit dans la littérature (3).

L'ensemble des arguments théoriques de la toxicité des AN et l'étude de S. Blanche et coll. viennent confirmer de façon évidente l'implication de ces traitements dans la survenue de dysfonctions mitochondriales chez des nourrissons exposés aux AN et non infectés par le VIH. Ces observations doivent réellement mettre en garde les infectiologues et les pédiatres sur l'escalade thérapeutique actuelle dans le cadre des traitements antirétroviraux pendant la grossesse. Ceci justifie la nécessité d'un équilibre prudent entre les indications de traitement de la mère, la nécessité de diminuer la TME et le risque des traitements antirétroviraux chez le fœtus. Cependant, il ne faut pas oublier que 4 de ces nourrissons ont été exposés à l'AZT seul et qu'il existe probablement des situations à risque de transmission tel qu'une charge virale élevée à l'accouchement, l'accouchement d'une grossesse non suivie, la notion d'une résistance virale chez la mère – qui peuvent parfois conduire à la prescription de plus d'un AN.

Plusieurs questions sont soulevées par cette étude :

- Existe-t-il une relation entre la durée ou l'intensité de l'exposition et la survenue de mitochondriopathie ? Le faible effectif de l'étude ne permet pas de répondre à cette question, qui sera peut être résolue par des études en cours chez l'animal.

- On sait que l'ADN mitochondrial est d'origine maternel; existe-t-il un polymorphisme génétique présent chez la mère favorisant la toxicité des AN ? Il s'agit d'un point actuellement en cours d'étude.

- Comment organiser le dépistage des mitochondriopathies en sachant que les auteurs soulignent la variabilité des activités enzymatiques chez les sujets contrôles et l'absence de chiffre précis concernant la fréquence de mitochondriopathie dans la population générale? Il s'agit en fait de la première fois où pédiatres et métaboliciens sont confrontés à la nécessité d'un " dépistage de masse " des mitochondriopathies, ce qui rend la tâche d'autant plus difficile. La démarche des auteurs a été

d'appliquer en France un algorithme prenant en compte les signes cliniques et biologiques des premiers enfants identifiés. Ce type de démarche paraît tout à fait justifié et permet probablement un dépistage relativement efficace.

- On peut se demander à quel point ces dysfonctions ont été sous-estimées et quelles en seront les conséquences à long terme. Ceci souligne la nécessité d'un suivi à long terme de plusieurs années des enfants exposés aux antirétroviraux et la nécessité d'une information large des pédiatres sur les risques des AN.

- On peut se poser la question du rôle des mitochondriopathies chez les enfants infectés présentant des formes sévères avec encéphalopathies à VIH. Les observations de ces enfants méritent certainement d'être revues à la lumière de ces données nouvelles.

- On peut regretter de ne pas avoir, dans l'étude, les données de l'enquête concernant les enfants non exposés. En effet, peut-il y avoir un rôle du VIH dans ces cytopathies mitochondriales indépendamment des AN et en dehors d'une transmission du VIH à l'enfant ? Ceci paraît peu probable, mais les données cliniques et biologiques des enfants non exposés méritent d'être analysées.

- Enfin, pourquoi cette toxicité n'a-t-elle pas encore été mise en évidence aux Etats Unis, où près de 25 000 enfants auraient été exposés aux AN ? Des analyses dans le cadre des bases de données américaines ont débuté. Cependant, l'algorithme utilisé dans certains registres est basé sur les 2 observations françaises les plus sévères et ne tient pas compte des symptômes transitoires. Par ailleurs, certains symptômes qui avaient conduit à poursuivre les investigations en France et qui ont abouti à faire le diagnostic de mitochondriopathie n'ont pas été retenus dans les algorithmes américains. Ceci peut probablement entraîner une sous-estimation importante de la toxicité étant donné le caractère peu spécifiques des symptômes de mitochondriopathie.

En conclusion, seules des études internationales multicentriques basées sur des algorithmes clairs de détection des mitochondriopathies permettront d'apporter des réponses à ces différentes questions. Le travail de S. Blanche et coll. a permis d'informer sur la toxicité des AN sans, bien entendu, contester leur utilité dans le cadre de la prophylaxie de la TME. En pratique, ce travail a permis de débiter en France une surveillance clinique et biologique systématique bien codifiée des nourrissons exposés aux AN. Il serait réellement souhaitable que cela puisse aboutir à la mise en place de structures solides de suivi à long terme des enfants exposés aux antirétroviraux. -

Albert Faye

1 - Olivero et al.

" Transplacental effects of AZT : tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys "

J Natl Cancer Inst ,1997, 89, 1602-8

2 - Brinkmann et al.

" Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as common pathway "

AIDS, 1998, 12, 735-44

3 - Scalfaro et al.

" Severe transient neonatal lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment "

Intensive care Med, 1998, 24, 247-50