

Dysfonctionnement mitochondrial et analogues nucléosidiques : Les enseignements des cas rapportés dans la cohorte périnatale française

Marc Tardieu

Service de neurologie pédiatrique et Inserm CRI 9612, Hôpital de Bicêtre (Le Kremlin Bicêtre)

Pierre Rustin

Inserm U393, Hôpital Necker (Paris)

La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par la zidovudine (AZT, Retrovir®) 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 développement où vivent la plupart des femmes infectées par le VIH.

La tolérance de ce traitement administré durant la seconde moitié de la grossesse, le travail et chez le nouveau-né durant 6 semaines a d'emblée été – et reste – une préoccupation (3). Les premières analyses sont plutôt rassurantes, qu'ils s'agisse des données du protocole initial ou des différentes études observationnelles 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. Ceci a justifié la mise en place d'études de suivi à long terme d'enfants " exposés " (étude ACTG219 par exemple) (4) 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 l'AZT en monothérapie.

Atteintes neurologiques

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 (5). Trois avaient une symptomatologie neurologique sévère – s'apparentant pour deux au cadre général du syndrome d'Alpers (encéphalopathie convulsivante évolutive avec nécrose corticale), pour l'autre au syndrome de Leigh (atteintes récidivantes du tronc cérébral source de dérèglements des rythmes respiratoires et cardiaques et de vomissements). 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 l'AZT pour quatre d'entre eux et, pour les quatre autres, l'association AZT-3TC (lamivudine, Epivir®). Aucune des mères n'était toxicomane. Le profil enzymatique constaté pour ces cinq enfants symptomatiques affirmait sans ambiguïté un dysfonctionnement mitochondrial portant sur le complexe I et parfois IV de la chaîne respiratoire testée sur des mitochondries isolées du muscle, parfois du foie ou des lymphocytes. Le déficit était partiel pour les enfants moins sévèrement atteints. L'étude de l'ADN mitochondrial ne retrouvait pas les délétions, duplications ni 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 (6, 7).

L'inhibition de la γ polymérase

La toxicité mitochondriale au cours de traitement par des analogues nucléosidiques anti-VIH est bien connue chez l'adulte et l'enfant infecté par le VIH (8). Elle est principalement liée à l'inhibition par les nucléosides de la γ 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 l'AZT est principalement hématologique et musculaire, incluant des cardiomyopathies chez l'enfant. Celles de la zalcitabine (ddC, Hivid[®]), de la stavudine (d4T, Zerit[®]), de la didanosine (ddI, Videx[®]) 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 l'AZT, la d4T, la ddI.

Exceptée 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 M. Poirier, du National Cancer Institute (NCI), aux Etats-Unis, a toutefois attiré récemment l'attention sur ce problème à la suite des résultats d'une expérimentation animale (9). Après avoir mis en évidence l'intégration de l'AZT 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.

Un diagnostic malaisé

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 antirétroviral en période périnatale.

Le diagnostic de mitochondriopathie n'est pas toujours aisé et requiert le plus souvent une certaine agressivité d'investigations. La traduction clinique – comme pour les huit enfants ici décrits – 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 (10). Une analyse prospective autant que rétrospective, centrée sur la symptomatologie clinique et biologique mitochondriale est en cours, tant pour l'exposition *in utero* à l'AZT 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 tel que le valproate ou les aminoglycosides.

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. - Marc Tardieu, Pierre Rustin, Stéphane Blanche

1 - Connor EM, Sperling RS, Gelber R 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 et al.

" Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother to child HIV-1 transmission in France "

J Pediatr, 1997, 131, 857-62

3 - " Zidovudine for mother, fetus and child : hope or poison? "

Lancet, 1994, 344, 207-9

4 - Culane M, Fowler MG, Lee SS 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

5 - Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al.

" Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral analogues "

Lancet, 1999, 354, 1084-9

6 - Poulton J

" Mitochondrial gene mutations "

Eur J Paed Neurol, 1998, 2, 99-103

7 - Johns DR

" Mitochondrial DNA and disease "

N Engl J Med, 1995, 333, 638-45

8 - Lewis W, Dalakas MC

" Mitochondrial toxicity of antiviral drugs "

Nat Med, 1995, 1, 417-21

9 - Gerschenson M, Erhart SW, Paik CY et al.

" Transplacental exposure to 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine (AZT) is genotoxic to fetal skeletal and cardiac muscle mitochondria "

Am J Hum Gen, 1998, 63, Abstract 928

10 - Scalfaro P, Chesaux JJ, Buchwalder PA et al.

" Severe transient neonatal lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment "

Intensive Care Med, 1998, 24, 247-50