

ENQUÊTE

ÉTUDE PROSPECTIVE DE 308 NOUVEAU-NÉS DE MÈRES V.I.H. 1, SÉROPOSITIVES

*S. Blanche, F. Weber, C. Griscelli,
Département d'immunohématologie pédiatrique,
Hôpital Necker — Enfants Malades
M.-L. Mascato, et M.-J. Mayaux, I.N.S.E.R.M., U 212, Bicêtre.*

INTRODUCTION

La transmission materno-fœtale représente maintenant le mode quasi exclusif d'infection de l'enfant par le virus V.I.H., du moins dans les pays où le dépistage des produits sanguins est effectif. Les conditions de cette transmission sont encore mal connues. Un passage transplacentaire précoce a pu être démontré par la mise en évidence du virus sur des fœtus de moins de 15 semaines, mais un passage tardif, en fin de grossesse, n'est pas exclu. Le rôle de l'accouchement et de l'allaitement sont source de controverse, étant donné la possibilité d'isolement du virus dans les glaires cervicales et le lait de femmes séropositives. Le pourcentage d'enfants infectés à la naissance n'est pas connu avec précision et nous ne savons pas si certains paramètres cliniques ou biologiques de la mère peuvent influencer cette transmission. L'existence d'une embryofœtopathie spécifique du virus V.I.H. a été suggérée par certains, puis contestée par d'autres. L'infection à V.I.H. chez l'enfant est en général considérée comme plus sévère que celle de l'adulte, notamment par la fréquence élevée d'encéphalopathie, mais aucune analyse de cohorte d'enfants suivis prospectivement sur une longue période depuis la naissance n'est encore disponible. Nous présentons ici les premiers résultats d'une enquête multicentrique de suivi de nouveau-nés de mères V.I.H. 1 séropositives.

MÉTHODES

Depuis janvier 1986, 51 centres d'obstétrique et de pédiatrie des régions de Paris, Toulouse, Bordeaux

et Nice participent à une enquête prospective de suivi clinique, immunologique et sérologique des nouveau-nés de mères V.I.H. 1 séropositives. Après un enregistrement anonyme auprès du centre coordinateur, un questionnaire clinique et biologique est adressé à la naissance, à 9, 18, 24 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans.

Recrutement des mères séropositives

La sérologie V.I.H. de la femme doit être connue comme étant positive au plus tard au moment de l'accouchement. 9 des 57 centres participent à une étude pilote de dépistage systématique de l'infection à V.I.H. chez la femme enceinte. Dans tous les autres cas, la sérologie est effectuée devant l'existence d'un des facteurs de risque habituel de l'infection à V.I.H. chez la femme ou son conjoint, ou devant une symptomatologie clinique évocatrice.

Au 31 juin 1988, 308 couples mère-enfant étaient enregistrés dans cette enquête après exclusion de 5 couples de jumeaux et de 4 enfants dont l'aîné faisait déjà partie de l'enquête.

RÉSULTATS

A. Les mères

L'âge moyen des mères est de $26,3 \pm 4,3$ ans. Le mode de contamination est précisé pour 303 femmes. Le principal facteur de risque est la toxicomanie ($n = 176, 58\%$). Pour 60 femmes (20%), il s'agit d'une toxicomanie active, maintenue durant la majeure

partie de la grossesse. La contamination supposée hétérosexuelle concerne 93 femmes (31%) dont la majorité est originaire de pays ou région à haute séroprévalence, tel qu'Haïti (6%) ou l'Afrique centrale (12%). 9 femmes (3%) ont été transfusées avant 1985. Au moins deux facteurs de risque sont notés pour les 25 autres femmes (8%), 12 d'entre elles étant toxicomanes (tabl. 1). La répartition de ces différents facteurs de risque se modifie progressivement depuis le début de l'enquête. Durant le premier semestre, le pourcentage de femmes toxicomanes était de 72%. Il baisse chaque semestre (65%, 58%, 56%) pour se situer actuellement à 52% (variation non significative).

Tableau 1
Caractéristiques cliniques
et démographiques des mères

	%
Age moyen : 26,3 ($\pm 4,3$) *	
Mode de contamination **	
Toxicomanie	58
Hétérosexuelle :	
— pays d'endémie	18
— conjoint toxicomane	7
— autres	6
Transfusion	3
Au moins deux facteurs de risque ***	8
Etat clinique durant la grossesse ****	
CDC groupe I	1
CDC groupe II	78
CDC groupe III	18
CDC groupe IV	3

* (Moyenne \pm SD).

** Précisé pour 303 femmes.

*** Dont 12 femmes toxicomanes.

**** Précisé pour 217 femmes.

Tableau 2

Etat clinique des enfants à la naissance selon le facteur du risque de la mère

	Mère toxicomane n = 188*	Autre mode de contamination n = 115	Signification statistique
Terme (semaines)	38,5 ± 2,1	38,4 ± 2,3	N.S.
Prématurés (< 37 s.)	19 %	18 %	N.S.
Hypotrophie ** (en fonction du terme)	14 %	4 %	p < 0,01
Poids (g)	2 850 ± 498	3 140	p < 10 ⁻⁴
Taille (cm)	48,1 ± 2,5	49,3 ± 2,2	p < 10 ⁻⁴
Périmètre crânien (cm)	33,4 ± 1,6	34,1 ± 1,9	p < 10 ⁻³
Anomalies morphologiques (a)	5 % (b)	1 %	N.S.
Syndrome de sevrage	25 %	—	—
Anomalies cliniques ***	10 %	11 %	N.S.

(a) 4 anomalies labiopalatines, 1 microphthalmie avec colobome irien bilatéral, 1 syndrome de Prune-Belly, 1 hypoplasie du muscle triangulaire des lèvres, 1 hypospade, 1 méningocèle sacrée.

(b) 1 hypospade.

* 172 femmes toxicomanes et 12 femmes déclarant au moins deux facteurs de risque dont la toxicomanie.

** Selon courbe de Lubchenko.

*** Adénopathie et/ou hépatosplénomégalie et/ou anomalies neurologiques.

L'état clinique est précisé pour 217 femmes. Une seule a présenté durant sa grossesse une symptomatologie accompagnant sa séroconversion (groupe I [C.D.C. Atlanta]). 170 (78 %) sont restées asymptomatiques (groupe II) ; 46 (21 %) étaient symptomatiques (groupes III et IV).

B. Les enfants à la naissance

308 enfants nés vivants sont actuellement inclus dans l'enquête. 12 % sont nés par césarienne. Ce taux est plus faible chez les mères toxicomanes (10 %) que pour les non-toxicomanes (18 %) ($p < 0,05$). Le sex ratio est de 108,1. Le poids moyen de 2 961 ± 526 g, la taille de 48,6 ± 2,4 cm et le périmètre crânien de 33,7 ± 1,7 cm. Le terme moyen est de 38,5 ± 2,2 semaines, 19 % sont nés prématurément (< 38 semaines). Les mensurations de naissance sont en fait significativement différentes selon le facteur de risque de la mère (tableau 2). Pour un terme moyen identique, les enfants nés de mères toxicomanes sont moins gros (2 850 ± 498 g contre 3 140 ± 530 g, $p < 0,001$), plus petits (48,1 ± 2,5 cm contre 49,3 ± 2,2 cm, $p < 0,001$) et de périmètre crânien inférieur (33,4 ± 1,6 cm, vs 34,1 ± 1,9 cm, $p < 0,01$). Le taux de prématurité n'est pas significativement différent dans ces deux groupes tandis que le pourcentage d'enfants hypotrophiques en fonction du terme est plus élevé chez les femmes toxicomanes (14 % contre 4 %, $p < 0,01$). 10 enfants présentent une anomalie morphologique évidente dont 4 malformations labiopalatines. 9 de ces

enfants sont nés de mères toxicomanes. Un syndrome de sevrage a été constaté pour 47 des 188 enfants nés de mères toxicomanes (25 %) ; en outre, 29 enfants (9 %) — répartis de façon identique selon le facteur de risque de la mère — présentaient à la naissance des symptômes non spécifiques tels que hépatomégalie, splénomégalie, adénopathie ou anomalie de l'examen neurologique. Le décompte des lymphocytes totaux et des populations lymphocytaires CD3, CD4, CD8, en pourcentage et en valeur absolue, ainsi que le dosage pondéral des immunoglobulines G, A, M, n'est pas différent à la naissance selon le facteur de risque de la mère.

C. Devenir des enfants

L'âge moyen des enfants au moment de l'analyse est de 15,9 (± 8,2) mois. 3 enfants (1 %) sont décédés de mort subite inexpliquée entre 2 et 4 mois de vie. Aucun d'entre eux n'avaient présenté de symptômes cliniques avant le décès et le statut viral était donc encore inconnu. 2 de ces enfants sont nés de mère toxicomane. La persistance des anticorps maternels passivement transmis durant la première année de vie nous oblige à prendre en compte l'échéance 18 et 24 mois pour l'analyse clinique et sérologique de ce groupe d'enfants. 128 enfants ont atteint ou dépassé l'échéance 18 mois. 9 sont perdus de vue sans connaissance de leur statut virologique. 2 enfants concernés par cette échéance sont décédés de mort subite inexpliquée. Parmi les 117 dossiers restant, trois situations peuvent être distinguées :

- a. Evidence clinique ou sérologique d'infections à V.I.H. : $n = 32$ (27 %).
Sont inclus dans ce groupe 6 enfants décédés de SIDA nés il y a 18 mois ou plus ;
- b. Enfant devenu séronégatif, asymptomatique : $n = 76$ (65 %) ;
- c. Enfant devenu séronégatif mais présentant des symptômes cliniques (hépatomégalie, splénomégalie, adénopathie) et/ou biologiques (hypergammaglobulinémie, lymphopénie CD4) non spécifiques, mais pouvant être en rapport avec une infection à V.I.H. Ces symptômes peuvent être persistants ou transitoires : $n = 9$ (8 %).

49 enfants sont concernés par l'échéance 24 mois. 7 sont perdus de vue. Aucun des enfants décédés de mort subite n'est encore concerné par cette échéance. Parmi les 42 enfants restant, la répartition dans les trois catégories est respectivement de 12 (29 %), 29 (69 %) et 1 (2 %).

L'état clinique des 32 enfants infectés par le V.I.H. à l'échéance 18 mois est le suivant : 2 enfants (6 %) sont totalement asymptomatiques (C.D.C., classe P1). 11 (34 %) ont des symptômes généraux non spécifiques modérés (C.D.C., classe P2A). 19 (60 %) ont une forme sévère d'infection à V.I.H. 6 sont décédés d'infection à V.I.H. à l'âge de 15 jours, 1, 2, 3, 5 et 18 mois.

Parmi les enfants qui se révèlent ultérieurement infectés par le virus V.I.H., 6 sur 16 ont un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 30 %. Un seul de ses enfants présentait à la naissance des signes cliniques compatibles avec une infection à V.I.H. évolutive. Les autres enfants ont des paramètres de naissance et une évolution identique aux enfants infectés, dont le taux de lymphocytes CD4 à la naissance.

Le facteur de risque de la mère n'influence par le devenir de l'enfant. L'existence d'un syndrome de sevrage, témoin d'une toxicomanie active ne modifie pas non plus le risque d'infection. Le taux d'enfants infectés est plus élevé chez les femmes symptomatiques (53 %), quel que soit le facteur de risque, mais la différence avec les enfants nés de mère asymptomatiques (32 %) n'est pas significative.

Le mode d'accouchement n'influence pas le risque d'infection de

l'enfant. 5 sur 6 des enfants allaités par leur mère se révèlent infectés à 18 mois (83 %) contre 25 sur 99 (25 %) pour les enfants alimentés artificiellement ($p < 0,01$).

Enfin, il n'y a pas de différence selon que l'enfant vive en permanence avec sa mère ou séparé d'elle, en institution ou famille d'accueil.

DISCUSSION

Cette enquête présente un nombre important d'enfants suivis de façon strictement prospective depuis la naissance pendant une période d'au moins 18 mois. Les difficultés diagnostiques de l'infection à V.I.H. du nourrisson durant la première année de vie liées au temps de latence clinique et la persistance des anticorps maternels passivement transmis, rendent nécessaires un tel recul. En outre, le contexte psychosocial des familles concernées expose ce type d'enquête à un taux élevé d'enfants perdus de vue ; le réseau de surveillance médical de la mère et de l'enfant existant en France a permis de suivre régulièrement ces enfants avec seulement 7% de perdus de vue à 18 mois.

Les enfants de cette étude présentent à la naissance des différences nettes avec les nouveau-nés normaux quant aux mensurations et à la fréquence de malformations faciales dont l'incidence dans la population générale est d'environ 1/1 000 et dont 1 % des enfants sont ici atteints.

L'analyse séparée des enfants en fonction du facteur de risque de la mère montre que la toxicomanie maternelle est à l'origine de ces anomalies et qu'il s'agit d'une pathologie indépendante de l'infection à V.I.H. Des mensurations inférieures à la normale, une plus grande fréquence de malformations, notamment faciales, ont été notées dans plusieurs études d'enfants nés de mères toxicomanes avant même l'apparition du V.I.H. Les enfants nés de mères contaminées par voie hétérosexuelle ont par contre des mensurations et

un taux de malformation identiques à ceux de la population générale. L'incidence élevée de mort subite inexpliquée constatée dans cette étude (près de 1 %) peut, elle aussi, être mise sur le compte de la toxicomanie maternelle, bien qu'on ne puisse totalement exclure un décès d'origine infectieuse chez des enfants dont la symptomatologie non spécifique de l'infection à V.I.H. serait passée inaperçue ?

Le taux de transmission de l'infection V.I.H. de la mère à l'enfant peut être estimé à environ 30 % à la vue des résultats des bilans de 18 et 24 mois. Initialement estimée entre 40-60 % à partir d'enquêtes limitées ou rétrospectives, plusieurs analyses préliminaires d'enquêtes prospectives similaires tendent à cette même estimation, voire même à taux plus bas. Il faut toutefois être prudent avant de considérer qu'un enfant devenu séronégatif n'est pas infecté par le virus V.I.H., et nous avons pensé qu'il était utile de distinguer, parmi les enfants devenus séronégatifs, ceux qui présentaient ou avaient présenté de façon transitoire des symptômes compatibles avec une infection à V.I.H.

Dans un travail récent, nous avons montré que 4 enfants parmi 5 présentant des symptômes cliniques ou biologiques discrets après leur séronégativité, étaient porteurs du virus V.I.H. détecté par hybridation après amplification du génôme par la méthode de polymérase-chain-reaction (P.C.R.). Un enfant devenu séronégatif, totalement asymptomatique, était lui aussi porteur du génôme V.I.H. 4 de ces enfants appartenaient à cette enquête. Une étude virologique extensive avec culture lymphocytaire et hybridation P.C.R. ainsi qu'un suivi clinique et sérologique à long terme est donc nécessaire chez tout enfant devenu séronégatif.

Les enfants qui se révèlent ultérieurement infectés par le virus V.I.H. sont indifférenciables à la naissance sur le plan clinique. Leurs mensurations, notamment le périmètre crânien, sont identiques, ainsi que le pourcentage de malformations observées, traduisant ainsi l'absence

d'embryofœtopathie malformative grave induite par le virus V.I.H.

Il n'y a pas de différence du taux d'infection selon le facteur de risque de la mère. Il est intéressant de constater qu'une toxicomanie active durant la grossesse, attestée par l'existence d'un syndrome de sevrage n'augmente pas ce risque. Le taux d'enfants infectés est plus élevé pour les femmes ayant une infection symptomatique (C.D.C., classes III et IV), mais la différence n'atteint pas le seuil de signification statistique. Le mode d'accouchement ne modifie pas ici le pourcentage d'enfants infectés. Le bénéfice éventuel d'un accouchement prématuré — par voie basse ou césarienne — reste à évaluer si toutefois l'hypothèse d'un passage tardif du virus est confirmée. Le rôle du lait est encore source de controverses. Il est fortement suspecté comme responsable de la contamination d'enfants allaités dont la mère a été transfusée après l'accouchement. Parallèlement, plusieurs enquêtes prospectives ou rétrospectives ne constatent pas de différence dans le devenir des enfants en fonction de leur mode d'alimentation. Malgré le faible nombre d'enfants allaités, la différence semble être significative et tend à prouver que le lait peut avoir un rôle dans la transmission du virus de la mère à l'enfant. Enfin, l'étude comparée du devenir des enfants vivant en institution sans aucun contact avec une personne séropositive confirme que la contamination post-natale est négligeable en dehors de l'allaitement.

Le caractère prospectif de cette étude — sans les biais de recrutement d'un service spécialisé — fournit l'opportunité de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie à cet âge de la vie. Par comparaison avec le suivi des cohortes d'adultes asymptomatiques ou le taux d'apparition du SIDA, évalué entre 2 et 5 % par an, le nombre d'enfants asymptomatiques après 18 mois d'évolution est particulièrement bas (6 %), alors que 60 % peuvent être considérés comme porteurs d'un SIDA, 19 % étant déjà décédés à cette échéance.

