



Article Original

Population Lymphocytaire des Nourrissons Exposés mais non Infectés par le VIH à Douala

T cell Lymphocyte count of exposed uninfected children at Douala City.

*Essomba NE¹ ; Adiogo D¹, Ngaba GP¹, Djamilatou L³, Lehman LG¹, Coppieters Y².

RÉSUMÉ

Introduction. L'objectif de cette étude était de mettre rechercher la présence d'un déficit en cellules T chez le nourrisson exposé non infectés (ENI), l'hypothèse étant que le déficit serait plus marqué lorsque la charge virale maternelle est élevée. **Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude transversale analytique menée du 1er décembre 2015 au 08 juin 2016. En phase rétrospective, les données ont été collectées à base d'un questionnaire préétabli. En phase prospective les prélèvements sanguins ont été effectués et les profils immunologiques ont été établis. Les facteurs de transmission du VIH de la mère à l'enfant ont été évalués par régression logistique multi variée. Le test de Hosmer et Lemeshow ont été utilisés pour vérifier l'ajustement du modèle. **Résultats.** 153 patients répartis en trois groupes dont 60 enfants exposés non infectés, 60 enfants non exposés (NE) et 33 enfants exposés infectés (EI) ont été enrôlés. Les profils immunologiques des enfants NE et ENI ont montré une différence statistiquement significative ($P=0,007$) pour les taux de CD4. Les profils immunologiques des enfants de la tranche d'âge de 12 à 59 mois d'une part EI et ENI ont montré des différences significatives pour les CD45 ($P=0,003$), les CD4 ($P=0,01$), les CD8 ($P=0,02$). **Conclusion.** Chez les nourrissons non infectés nés de mères séropositives, plusieurs anomalies immunologiques peuvent être détectées. Ces anomalies pourraient être une conséquence de l'exposition au VIH in utero et en début de vie, et/ou à l'exposition aux médicaments antirétroviraux, ou à la transmission précoce des infections virales persistantes telles que CMV.

ABSTRACT

Introduction. The objective of the study was to assess the presence of age-dependent T-cell deficiency in the exposed uninfected infant (EUI) and to test the hypothesis that it should be more marked when the maternal viral load is high. **Materials and methods.** This was a cross-sectional analytical study carried out from 1st December 2015 to 08 June 2016. In retrospect, the data were collected on the basis of a pre-established questionnaire. In the prospective phase the blood samples were taken and the immunological profiles were established. The factors relating to mother-to-child transmission of HIV were assessed by multi-varied logistic regression. The Hosmer and Lemeshow test were used to check the fit of the model. **Results.** A total of 153 patients were enrolled in three groups, including 60 ENI children, 60 unexposed children (NE) and 33 exposed infected children (EI). Immunological profiles of NE and ENI children showed a statistically significant difference ($P = 0.007$) for CD4 levels. Immunological profiles of children in the 12 to 59 month age group on the one hand EI and ENI showed significant differences for CD45 ($P = 0.003$), CD4 ($P = 0.01$), CD8 ($P = 0.02$). **Conclusion.** Several immunological abnormalities can be detected in the blood of uninfected infants born to seropositive mothers; These abnormalities could be a consequence of exposure to HIV in utero and early life, and / or exposure to antiretroviral drugs, as well as the early transmission of persistent viral infections such as CMV.

*Essomba NE¹ ; Adiogo D¹,
Ngaba GP¹, Djamilatou L³,
Lehman LG¹, Coppieters Y².

¹ Faculté de Médecine et des
Sciences Pharmaceutiques de
Douala, Université de
Douala

² Ecole de santé publique de
Bruxelles-Belgique

³Laboratoire hôpital régional
de Garoua

Auteur Correspondant: Dr
Noel Essomba
Faculty of Medicine and
Pharmaceutical Sciences of
Douala- Cameroon.
Tel : 00 237 77551808
Courriel: noelesso@yahoo.fr

Mots clés : phénotype
immunologique,
immunodépression, exposés
non infectés, exposés
infectés.

Key words: immunological
phenotype,
immunosuppression,
uninfected exposures,
infected exposures.

INTRODUCTION

L'introduction de la thérapie antirétrovirale chez les femmes enceintes séropositives a réduit de façon drastique la transmission verticale du VIH [1-2]. Plusieurs facteurs ont été présentés par certains auteurs comme favorisant la TME ; notamment le retard de diagnostic, l'alimentation infantile mixte, le défaut de recevoir le traitement ou la prophylaxie antirétrovirale pendant la grossesse ou pendant l'allaitement [3,4]. Cependant, étant conçu en cours de développement embryonnaire et fœtal, dans un environnement modifié par l'infection à VIH de la mère, le patrimoine génétique du nourrisson exposé quoique non infecté (ENI), peut subir de modifications, dont les conséquences peuvent aller au-delà de l'infection à VIH. Des altérations dans les sous-ensembles de lymphocytes T de nourrissons ont été bien étudiées, mais on sait peu sur l'impact de l'infection à VIH et le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) sur la maturation néonatale et la fonction des lymphocytes B [5,6].

Certains changements de lymphocytes T peuvent durer pendant plus de 8 ans [7]. Par conséquent, ces nourrissons présentent un risque accru d'infections graves. Ce risque augmente encore, car les nouveau-nés de mères infectées par le VIH ne reçoivent généralement pas l'allaitement maternel pour éviter une transmission verticale. Des changements dans les lymphocytes T peuvent également affecter la réponse aux vaccins donnés dans la période néonatale [2, 8-10].

Les enfants ENI ont présenté une cytopénie, ainsi que des déséquilibres des niveaux de lymphocytes T CD4 et CD8 [11]. Il y a aussi plus de preuves que d'autres anomalies immunitaires peuvent être présentes chez ces nourrissons quoique à des degrés divers, telle que, la production de cytokines modifiés [12-14].

Ce travail a pour but de mettre en évidence la présence d'un déficit en cellules T chez le nourrisson ENI plus marqué lorsque la charge virale maternelle est élevée et la variation de ce déficit en fonction de l'âge.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Type, lieux et période de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique transversale et analytique. Elle s'est déroulée dans les unités de prise en charge (UPEC) des hôpitaux de district de Bonassama et Nylon de la ville de Douala, choisies par convenance, tandis que l'analyse biologique des échantillons s'est faite dans un laboratoire agréé de la ville de Douala. L'étude s'est déroulée durant une période de 07 mois du 01 décembre 2015 au 08 juin 2016.

Population

La population d'étude était constituée aussi bien de femmes séropositives que de celles séronégatives au VIH, ainsi que de leurs enfants âgés de 4 à 59 mois infectés par le VIH ou pas. Les enfants ont été séparés en trois tranches d'âges, moins de 11 mois, de 12 à 35 mois, et 36 à 59 mois. Nous avons inclus dans cette étude les femmes ayant signé le consentement éclairé pour elles et leurs enfants. Les femmes ayant accouché dans les

maternités des hôpitaux objet de cette étude et dont leur suivi ainsi que celui de leurs enfants nés à terme y étaient assurés. Les enfants nés hors termes, ceux nés en dehors des hôpitaux concernés par cette étude, ceux nés avec un problème de syndrome de l'immunodéficience innée ont été exclus de cette étude. L'échantillonnage était de type consécutif et la taille minimale de l'échantillon de 68 a été obtenue grâce à la formule de Lorentz

Collecte des données

En phase préliminaire, les données ont été collectées sur la base d'un questionnaire préétabli standardisé et anonyme. Tout dysfonctionnement a été réévalué au cours de l'étude. Ce questionnaire a été adressé aux femmes séropositives ou pas, avec chacune desquelles un entretien isolé et discret a été organisé. Avant chaque déroulement, un consentement éclairé du patient a été requis. L'entretien s'est déroulé pendant 10 à 15 mn, en tenant compte des capacités linguistiques de l'interviewée.

A travers cette collecte des données, différentes variables ont été recherchées : 1) Une variable dépendante : le statut VIH positif du nouveau-né. 2) Des variables indépendantes à savoir, des données sociodémographiques des patientes (âge, résidence, ethnie, religion, profession, statut matrimonial, niveau d'éducation), des données cliniques des patientes (fièvre, amaigrissement, asthénie, poids, antécédents contributifs, maladie opportuniste, prophylaxie ARV, alimentation infantile ; mixte, maternel, exclusif), des données biologiques des patientes (taux de CD4, charge virale, taux d'hémoglobine, créatinine, les transaminases, examen des crachats, examen du liquide céphalospinal, glycémie, résultat de la PCR).

En phase prospective, concernant la mère, des données thérapeutiques ont été collectées (délai de mise sous traitement par rapport à la grossesse en cours, protocole thérapeutique, autre traitement) des données biologiques (valeur de la charge virale, taux de CD4).

Concernant le nourrisson, la sérologie était déterminée (résultat PCR), un test sérologique HIV a été réalisé chez les enfants exposés non-infectés et aux enfants non exposés, le typage lymphocytaire a été déterminé (CD4, CD8, CD45, CD4/CD8), le type d'alimentation infantile (mixte, artificiel, maternel exclusif).

Conditions de transport et de conservation des échantillons.

Le transport des échantillons pour test sérologiques VIH et dosage des CD4, CD8, CD45, CD4/CD8 s'est fait dans des glacières avec accumulateur de froid à une température comprise entre 2 et 8°C

Procédures d'analyse biologique

Nous avons informé la patiente sur la procédure de réalisation de l'examen. Les échantillons de sang des enfants (exposé infectés, exposés non infectés et non exposés) ont été prélevés par la technique du prélèvement veineux (pli du coude ou cou) dans le respect des conditions strictes d'asepsie et d'hygiène. L'enfant était porté soit par sa mère, soit par un

professionnel de la santé en position assise. Le prélèvement était assuré par un infirmier du service formé aux exigences de l'étude.

Nous avons utilisé, l'immunofluorescence par cytométrie de flux qui facilite l'étude de toute préparation cellulaire en suspension dans un liquide. La procédure a été standard ; 20 µl de sang total (EDTA comme anticoagulant) a été introduit à un tube échantillon, ensuite il a fallu ajouter 10 µl d'anticorps monoclonal CD4 mAb PEA, puis 10 µl d'anticorps monoclonal CD45 mAb PE-Dy647. Le tout a été agité doucement puis incubé pendant 15 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière. L'on a ensuite ajouté 400 µl de buffer 1 (tampon 1) et agiter doucement. Juste avant la mesure, l'on a versé 400 µl de buffer 2 (tampon 2) et l'on a analysé dans les 10 minutes qui suivaient cet échantillon de sang sur l'appareil Cyflow® avec une source d'excitation de 532 nm.

En ce qui concerne le typage lymphocytaire CD8, toujours à l'aide de l'immunofluorescence par cytométrie de flux, nous avons Pipeter 20 µl de sang total (avec EDTA comme anticoagulant) dans un tube échantillon. L'on a ajouté 20 µl d'anticorps monoclonal CD8 mAb PE. L'on a agité doucement puis incubé pendant 15 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière. Puis, l'on a ajouté 800 µl de no lyse buffer (tampon sans lyse) et agité doucement. L'analyse de l'échantillon de sang a été réalisée avec une source d'excitation de 488 ou 532 nm.

Analyse des données

Les données saisies dans le tableur Microsoft Excel® ont été nettoyées et leur cohérences vérifiées. Les données nettoyées ont été exportées vers STATA version 10.0 (Stata Corporation, Collège Station, TX) pour leur gestion et la poursuite de l'analyse statistique. Les effectifs de fréquence ont été calculés pour évaluer l'intégralité de toutes les variables. Le résultat de la PCR (ADN) a été la principale variable dans cette étude et a déterminé pour les couples mère-bébé, selon le type de prophylaxie ARV et le type d'alimentation infantile. Les taux de transmission spécifiques à l'âge ainsi que les intervalles de confiance à 95% ont été estimés pour chaque sous-population. Les facteurs de transmission du VIH de la mère à l'enfant ont été évalués par régression logistique multi variée. Le test de Hosmer et Lemeshow a été utilisé pour vérifier l'ajustement du modèle. Tous les tests ont été bilatéraux et la signification statistique a été fixée à la valeur de $p < 0,05$. A partir de ces modèles, nous avons estimés les rapports de côtes avec des intervalles de confiance à 95%, séparément pour chaque groupe d'âge. En outre les nourrissons avec un résultat positif en PCR ont été classés selon le statut antirétroviral de la mère. Les différences dans les proportions ont été testées en utilisant le test du chi carré. Le test exact de Fisher a été utilisé pour capturer les associations entre les variables catégorielles pour les fréquences inférieures à 5. Le temps de rotation (TDR) pour le traitement de l'échantillon DBS, défini comme le temps (en jours) entre la collecte de l'échantillon DBS et

le retour de la PCR (ADN) a été décrit à l'aide des statistiques sommaires (médianes et les gammes interquartile). Le test de corrélation de Spearman a été utilisé pour les corrélations entre les couples mères-enfants. Les différences dans la médiane ont été testées à l'aide du test de la médiane. Les tests de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour évaluer les différences globales, puis deux à deux le Mann-Whitney U-tests a été utilisé pour évaluer les différences entre les groupes.

RÉSULTATS

Au total 153 enfants et nourrissons, répartis-en trois groupes dont 60 enfants exposés non infectés (ENI), 60 enfants non exposés (NE) et 33 enfants exposés infectés (EI) ont été enrôlés. Le sex ratio était de 1,01 et l'âge moyen des enfants (22 ± 4 mois), tandis que celui des mères était de 28 ± 3 ans. Le pourcentage d'enfants exposés non infectés se retrouvait en majorité chez les femmes mariées (68%). L'on notait que 15,6% de femmes ayant des enfants EI étaient analphabètes. (Tableau I).

Tableau I: Distribution des paramètres démographiques maternels

Paramètres	Mère NE	Mère ENI	Mère EI
Age maternel : Moyenne (ET)	27,5 (2,9)	28,8 (2,3)	29,9 (3,1)
Nombre de délivrance Moyenne (ET)	2,2 (1,1)	2,7 (1,3)	2,8(0,8)
Statut matrimonial			
Marié (%)	79,0	68,3	53,1
Célibataire (%)	19,0	18,7	42,9
Divorcé (%)	1,0	7,6	0
Veuve (%)	0	5,4	6
Niveau d'éducation			
illettré (%)	3,3	1,6	15,6
Primaire (%)	36,6	38,9	50
secondaire (%)	56,6	49,2	34,3
universitaire (%)	3,3	11,8	0

NE : Non exposé au VIH

ENI : Exposé non infectés au VIH ;

EI : Exposé infecté au VIH ;

Données biologiques

Population lymphocytaire maternelle

La moyenne des CD4 des mères d'enfants exposés non infectés au VIH (Moyenne = 390 ; écart type = 232,4) était significativement plus élevée que celles des mères d'enfants exposés infectés au VIH ((Moyenne = 197 ; écart type = 82,11).

Populations lymphocytaires des nourrissons par tranche d'âges

Âge inférieur à 11 mois

Globalement l'on a noté une baisse non significative des valeurs de toutes les populations lymphocytaires chez les nourrissons ENI et EI (Tableau II).

Tableau II : distribution des populations lymphocytaires des nourrissons de moins de 11 mois.

<11	NE Médiane (Min-Max)	ENI Médiane (Min-Max)	EI Médiane (Min-Max)	P
LT4/LT8	2,0 (0,5- 4,4)	1,9 (0,5 – 6,3)	2,90(0,97-6,98)	0,3
CD45	5534(2710- 7084)	4673 (1908- 9442)	2260(1492-9530)	0,07
CD4	1651(709- 2751)	1566(709- 2743)	1425(570- 2200)	0,5
CD8	1081(451- 2406)	752(136- 2406)	601(120-2001)	0,1
% CD4	33,0 (20,4- 39,2)	31,7 (19,7-60,6)	28,4(17,3-42,5)	0,2

NE: non exposé au VIH
ENI : Exposé non infectés au VIH ;
EI : Exposé infecté au VIH ;

Âge compris entre 12 et 35 mois

L'on a noté respectivement une baisse importante du nombre de CD4 et CD8 entre les nourrissons non exposés et les autres (P=0,001), (P=0,02). Une différence significative est également observée dans la population des CD45 (P= 0,03). Cependant, le rapport LT4/LT8 connaît une décroissance allant des nourrissons NE vers ceux infectés, sans expression significative (P=0,8) (Tableau IV).

Tableau III: distribution des populations lymphocytaires des nourrissons de 12 à 35 mois.

12-35	NE Médiane (Min-Max)	ENI Médiane (Min-Max)	EI Médiane (Min-Max)	P
LT4/LT8	2,1(0,3– 10,1)	2,2(0,5– 3,7)	1,96(0,87-5,98)	0,8
CD45	6317 (1512 - 7844)	3279(455-12621)	4288(2494-9565)	0,003
CD4	1879(161-3631)	1359(724-3166)	1233(442- 3707)	0,01
CD8	862(412-1751)	731(301-1889)	550(240-2815)	0,02
%CD4	36,1(10,7– 54,0)	33,9(17,1- 46,6)	33,8(25,2-44,5)	0,7

NE: non exposé au VIH
ENI : Exposé non infectés au VIH ;
EI : Exposé infecté au VIH ;

Âge compris entre 36 et 59 mois

Les résultats révèlent une importante chute du nombre de CD4 chez les exposés (P=0,01), avec une baisse croissante du pourcentage en CD4 (0,007) (Tableau V).

Tableau IV: distribution des populations lymphocytaires des nourrissons de 36 à 59 mois.

36-59	NE Médiane (Min-Max)	ENI Médiane (Min-Max)	EI Médiane (Min-Max)	P
LT4/LT8	2,4 (1,2-3,5)	1,7 (0,5-2,8)	1,0 (0,2-4,3)	0,07
CD45	3286(1605-6708)	4407 (1666-8695)	3083(1220-5017)	0,02
CD4	1362(721-2626)	1233 (465-3744)	626(266-1807)	0,01
CD8	614 (423-1030)	689 (455-1678)	869(239-4816)	0,09
% CD4	38,7 (33,9-53,8)	34,0 (21,3-43,1)	31,2 (6,4-44,1)	0,007

NE: non exposé au VIH
ENI : Exposé non infectés au VIH ;
EI : Exposé infecté au VIH ;

DISCUSSION

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence la présence d'un déficit en cellules T chez le nourrisson ENI plus marqué lorsque la charge virale maternelle est élevée et la variation de ce déficit en fonction de l'âge. Plusieurs études et constats ont prouvé que des programmes de protection de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) ont réussi efficacement à protéger

les enfants nés de mères infectées par le VIH contre cette infection. Cependant, on ne sait pas si *in utero* l'exposition au virus et celle subséquente à la prophylaxie cotrimoxazole (CTX) affectent le système immunitaire à médiation cellulaire des enfants. Cette étude visait à déterminer si les CD4, les CD8 et des sous-ensembles de cellules B variaient face à cette double

exposition notamment à des âges différents, chez les nourrissons ENI en contexte camerounais.

Taux de CD4 maternel et statut sérologique des nourrissons

Nos résultats montrent que la moyenne des CD4 des mères d'enfants ENI est significativement plus élevée que celle des mères d'enfants EI. Les études de Morden et al. et de Deus et al. en se penchant sur les charges virales (CV) des mères, révèlent un risque plus accru d'avoir des anomalies des cellules T et d'infection du nouveau-né lorsque la charge virale de la mère est importante [15,16]. Ces travaux recommandent d'améliorer la prophylaxie de la mère à travers les programmes de lutte contre le VIH de telle sorte que les femmes infectées présentent une charge virale indétectable en vue de réduire la transmission verticale du VIH, mais également pour réduire les conséquences de l'exposition au VIH chez les nourrissons ENI. Ce constat est d'ailleurs confirmé par les travaux de Kakkar et al. qui démontrent qu'à 2 mois, les nourrissons nés de mères avec CV>1000 copies/ml avaient un nombre inférieurs de CD4 par rapport à ceux nés de mères avec CV<50 copies/ml au moment de l'accouchement (44,3% versus 48,3%, $p = 0,007$ et 2,884 par rapport à 2,432 cellules / mm³, $p = 0,02$) [13]. Ces résultats suggèrent que l'exposition à des niveaux élevés de virémie au VIH in utero, même en l'absence de transmission périnatale, peut affecter le développement du système immunitaire de l'enfant. Ceci renforce la nécessité d'un traitement optimal du VIH des femmes enceintes infectées, et un suivi attentif des nourrissons ENI. A ce sujet, nos résultats sont également en phase avec une étude au Malawi [17], qui a également constaté une diminution en pourcentage de CD4 à un mois d'âge chez les nourrissons ENI par rapport aux témoins NE. Ce qui a pour conséquence immédiate chez les nourrissons ENI une morbidité accrue comparativement aux nouveau-nés NE au VIH, avec 50% d'hospitalisations supplémentaires durant la période néonatale et 30% de visites de cliniques plus fréquentes pendant la petite enfance, en particulier pour les infections cutanées, les infections respiratoires inférieures et le muguet oral [18]. Aussi, les nourrissons ENI ont une mortalité de 3,9 fois et 2,0 fois plus élevée que ceux NE au VIH pendant la première et la deuxième années de vie, le plus souvent en raison d'infections respiratoires aiguës, de diarrhée / dysenterie, de malnutrition, de sepsis et de méningite [19]. Dans le même ordre d'idée, des chercheurs trouvent que la morbidité et la mortalité infantile sont fortement liées à la sévérité de l'infection du VIH chez la mère et une morbidité accrue demeure jusqu'à ce que le taux de CD4 maternel soit supérieur à 800 cellules / μ l. [20,21].

Âges et populations lymphocytaires des nourrissons

Nos résultats ont révélé chez les nourrissons de moins de 11 mois, une baisse non significative du nombre de cellules T de toutes les populations lymphocytaires des exposés, vis-à-vis de ceux indemnes de toute exposition au VIH. Ce constat est le même que celui de Longwe et al. qui constatent que la répartition globale des

phénotypes cellulaires B et T était similaire parmi les nourrissons ENI et NE en tous points de vue avec quelques exceptions près [22]. Mais particulièrement, la proportion de CD4 totaux était significativement plus faible chez les enfants ENI à 6 mois de vie. Ces enfants ENI avaient également une proportion plus faible de CD8 à six mois, mais qui augmentait régulièrement avec l'âge. Un grand intérêt avait été porté sur le fait que les enfants ENI avaient une proportion plus élevée de CD8 mémoires par rapport aux enfants NE à 6 mois d'âge [22]. Contrairement à nos études, celle de Moraleda et al. a révélé que les nourrissons ENI mozambicains présentaient un pourcentage réduit de CD4 à 1 mois par rapport aux enfants NE [19]. Une autre étude a également montré que le nombre total de cellules CD4 étaient plus faibles chez les enfants ENI dans la petite enfance par rapport aux enfants NE [23]. L'exposition à des protéines du VIH maternel pendant la grossesse a été suggérée d'être une cause possible de la réduction du nombre de cellules T CD4 chez les enfants ENI [23-25]. Nos résultats soutiennent l'idée que les enfants ENI peuvent avoir des proportions plus faibles de CD4 au cours de la petite enfance.

Concernant les nourrissons de 12 à 59 mois, nos résultats présentaient une baisse du nombre de CD4 chez les nourrissons exposés comparativement au groupe de contrôle ($P=0,001$). Des études immunologiques pendant la petite enfance et chez les enfants plus âgés ENI ont également révélé ce type de différences significatives [26,27]. Dans une étude transversale concernant des nourrissons ENI et des nourrissons NE, d'une cohorte européenne, certains plus âgés (âge moyen de 7 ans) n'ayant pas été exposés aux antirétroviraux, ont été comparés aux nourrissons (âge moyen 1 mois) qui avaient reçu une prophylaxie AZT. Bien que les compartiments cellulaires B et NK étaient similaires entre les contrôles NE et les nourrissons ENI, les CD4 totaux ont été réduits chez les enfants ENI dans les deux groupes d'âge. De plus, les CD8 naifs ont été réduits, mais les CD8 totaux ont été augmentées. Une constatation frappante a été une expansion significative des doubles cellules immatures (CD4⁺, CD8⁺), ce qui pourrait indiquer que la fonction thymique était perturbée [23]. Dans le même ordre d'idée, Alfran et al. révèlent dans leur étude que la différence immunitaire plus univoque entre les nourrissons ENI et NE est la réduction des niveaux d'anticorps maternels spécifiques transférés à l'enfant de la mère VIH-1-positive [28]. Au cours du dernier trimestre, les nourrissons accumulent l'immunoglobuline (Ig) G anticorps maternels qui traversent activement le placenta par transport Fc-médié et habituellement persistent pendant plusieurs mois, offrant une protection contre l'infection en fonction des expériences immunologiques de la mère [29]. Chez les nourrissons ENI, bien que les niveaux globaux de des immunoglobulines (IgA, IgM et IgG) sont plus élevés que chez les enfants non exposés [30], les niveaux néonataux d'anticorps dirigés contre le tétanos sont environ 50% plus faible chez les enfants de mères VIH positives [31]. De même, le transfert des anticorps de

rougeole sont signalés comme étant significativement plus faible chez les ENI Vs NE [32,33], en particulier chez les nourrissons de mères ayant une charge virale élevée [34]. D'autres études ont révélé qu'il est difficile de distinguer les contributions relatives du VIH et/ou de l'exposition aux antirétroviraux dans les différences immunologiques rapportées entre les nourrissons ENI et NE.

CONCLUSION

Nous concluons que dans notre étude, chez les nourrissons non infectés nés de femmes séropositives, plusieurs anomalies immunologiques pouvaient être détectées et qui peuvent sans doute être suffisante pour conduire à une susceptibilité accrue à l'infection. Ces anomalies immunitaires pourraient être une conséquence de l'exposition au VIH *in utero* et en début de vie, mais pourrait aussi être due à l'exposition aux médicaments antirétroviraux pendant la grossesse, ainsi que la transmission précoce des infections virales persistantes telles que CMV. Il est probable que dans les milieux pauvres, ces trois facteurs ont un effet synergique qui mine le développement du système immunitaire des jeunes enfants. Ces modifications immunologiques chez les nourrissons non infectés nés de femmes séropositives peuvent persister pendant plusieurs années [2,9-11].

RÉFÉRENCES

- Horne C, Semenenko I, Pilipenko T, Malyuta R. Ukraine European Collaborative Study Group: Progress in prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in Ukraine: results from a birth cohort study. *BMC Infect Dis*, 2009; 9:40.
- Albrecht, S., K. Semrau, P. Kasonde, M. Sinkala, C. Kankasa, C. Vwalika, G. M. Aldrovandi, D. M. Thea, and L. Kuhn. "Predictors of non-adherence to single-dose nevirapine therapy for the prevention of mother-to-child HIV transmission." *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006; 41(1):114-8.
- Boateng D, Kwamong GD, Agyei-Baffour P. Knowledge, perception about antiretroviral therapy (ART) and prevention of mother-to-child-transmission (PMTCT) and adherence to ART among HIV positive women in the Ashanti Region, Ghana: a cross-sectional study. *BMC Women's Health*. 2013;13:2.
- Anoje C, Aiyenigba B, Suzuki C, Badru T, Akpoigbe K, Odo M, et al. Reducing mother-to-child transmission of HIV: findings from an early infant diagnosis program in south-south region of Nigeria. *BMC Public Health*, 2012; 12:184.
- Feola DJ, Garvy BA: Combination exposure to zidovudine plus sulfamethoxazole-trimethoprim diminishes B lymphocyte immune responses to *Pneumocystis murina* infection in healthy mice. *Clin Vaccine Immunol*. 2006, 13: 193-201.
- Fiore S, Newell ML, Trabattoni D, Thorne C, Gray L, Savasi V, Tibaldi C, Ferrazzi E, Clerici M: Antiretroviral therapy-associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women. *J Reprod Immunol*. 2006, 70: 143-150.
- Kidzeru EB, Hesselting AC, Passmore JA, Myer L, Gamiieldien H, Tchakoute CT, et al. In-utero exposure to maternal HIV infection alters T-cell immune responses to vaccination in HIV-uninfected infants. *Aids*, 2014;28(10):1421-30.
- Olivero OA, Torres LR, Gorjifard S, et al. Perinatal exposure of Patas monkeys to antiretroviral nucleoside reverse-transcriptase inhibitors induces genotoxicity persistent for up to 3 years of age. *J Infect Dis*. 2013;208:244-248.
- Slyker JA, Rowland-Jones SL, Dong T, et al. Acute cytomegalovirus infection is associated with increased frequencies of activated and apoptosis-vulnerable T cells in HIV-1-infected infants. *J Virol*. 2012;86:11373-11379.
- Sanz-Ramos M, Manno D, Kapambwe M, et al. Reduced poliovirus vaccine neutralising-antibody titres in infants with maternal HIV-exposure. *Vaccine*. 2013;31:2042-2049.
- Evans C, Humphrey JH, Ntozini R, Prendergast AJ. HIV-Exposed Uninfected Infants in Zimbabwe: Insights into Health Outcomes in the Pre-Antiretroviral Therapy Era. *Front Immunol*. 2016; 7: 190
- De Deus N, Moraleda C, Serna-Bolea C, Renom M, Menendez C, Naniche D. Impact of high maternal HIV viral load on delivery to T lymphocyte populations in HIV exposed non-infected infants in Mozambique. *BMC Infectious Diseases*, 2015 ; 15, : 37.
- Kakkar F, Lamarre V, Ducruet T, Boucher M, Valois S, Soudeyans H, Lapointe N. Impact of mother HIV-1 viremia on subsets of lymphocytes in uninfected infants exposed to HIV: protection mechanism Or immunodeficiency. *BMC Infectious Diseases*, 2014;14:236.
- Desai A, Smith LE, Mbuya MN, Chigumira A, Fundira D, Tavengwa NV, et al. The SHINE trial infant feeding intervention: pilot study of effects on maternal learning and infant diet quality in rural Zimbabwe. *Clin Infect Dis*, 2015 ;61(Suppl 7):S710-5.10.
- Morden E, Technau KG, Giddy J, Maxwell N, O Keizer, Davies MA. The growth of uninfected infants exposed to HIV in the first 6 months of life in South Africa: The IeDEA-SA Collaboration. Nixon DF, ed. *PLoS ONE*. 2016; 11 (4): e0151762. Doi: 10.1371 / journal.pone.0151762.
- De Deus N, Moraleda C, Serna-Bolea C, Renom M, Menendez C, Naniche D. Impact of high HIV viral load from mother to childbirth on T lymphocyte populations in HIV exposed uninfected infants in Mozambique. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 37.
- Kafulafula G , Hoover DR , Taha TE , Thigpen M , Li Q , Fowler MG et al. Frequency of gastroenteritis and gastroenteritis-associated mortality with early weaning in HIV-1-uninfected children born to HIV-infected women in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010;53(1):6-13.
- Kidzeru EB, Hesselting AC, JA Passmore, Myer L, Gamiieldien H, Tchakoute CT, et al. In utero exposure to maternal HIV infection alters the immune response of T cells to vaccination in HIV - negative infants. *AIDS*. 2014; 28 (10): 1421-30.
- Moraleda C, deus N, Serna-Bolea C, Renom M, L Quinto, Macete E, et al. Impact of HIV exposure on health outcomes in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers in sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65 (2): 182-9.
- Hygino J, Lima PG, Filho RGS, Silva AAL, Saramago CSM, Andrade RM, Andrade DM, Andrade AF, Brindeiro R, Tanuri A, Bento CA. Altered immunological reactivity of HIV-1 exposed to uninfected infants. *Clin Immunol*. 2008; 127: 340-347.
- Slogrove AL, Goetghebuer T, Cotton MF, Singer J, Judge Bettinger. Reason for Infectious Diseases Morbidity in

- HIV-infected infants and uninfected children. *Frontiers in Immunology*. 2016; 7: 164.
22. Longwe H, Phiri KS, Mbeye NM, Gondwe T, Jambo KC, Mandala WL. Proportions of CD4 +, CD8 + and B - cell subsets are not affected by exposure to HIV or cotrimoxazole prophylaxis in Malawian children who are HIV - negative but exposed. *BMC Immunology*. 2015; 16:50.
23. Clerici M, Saresella M, Colombo F, Fossati S, Sala N, Bricalli D, et al. T-lymphocyte maturation abnormalities in uninfected newborns and children with vertical exposure to HIV. *Blood*. 2000;96(12):3866–71
24. Ono E, Santos AM N d, de Menezes Succi RC, Machado DM, de Angelis DS, Salomao R, et al. Imbalance of naive and memory T lymphocytes with sustained high cellular activation during the first year of life from uninfected children born to HIV-1-infected mothers on HAART. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(8):700–8.
25. Nielsen SD, Jeppesen DL, Kolte L, Clark DR, Sorensen TU, Dreves AM, et al. Impaired progenitor cell function in HIV-negative infants of HIV-positive mothers results in decreased thymic output and low CD4 counts. *Blood*. 2001;98(2):398–404.
26. Kuhn L, Kasonde P, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Scott N, et al. Does the severity of HIV disease in HIV-infected mothers affect mortality and morbidity in their uninfected infants? *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2005;41 (11): 1654-1661.
27. Taron-Brocard C, Le Chenadec J, Faye A, Dollfus C, Goetghebuer T, Gajdos V et al. Increased risk of serious bacterial infections due to maternal immunosuppression in HIV-exposed uninfected infants in a European country. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2014;59(9):1332–1345.
28. Afran L, Garcia Chevalier M, Nduati E, Urban BC, Heyderman RS, Rowland-Jones SL. Exposés au VIH des enfants non infectés: une population croissante avec un système immunitaire vulnérable? *Clinical and Experimental Immunology*. 2014; 176 (1): 11-22.
29. Zinkernagel RM. Les anticorps maternels, les infections infantiles et les maladies auto - immunes. *N Engl J Med*. 2001; 345 : 1331-1335.
30. Bunders M, Pembrey L, Kuijpers T, Newell ML. Preuve de l'impact de l'infection maternelle du VIH sur les taux d'immunoglobulines chez les enfants non infectés exposés au VIH. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010; 26 : 967-975.
31. Cumberland P, Shulman CE, Maple PA, et al. Maternal HIV infection and placental malaria reduced transfer of transplacental antibodies and tetanus antibody levels in newborns in Kenya. *J Infect Dis*. 2007; 196: 550-557.
32. Scott S, Moss WJ, Cousens S, et al. The influence of HIV-1 exposure and infection on passively acquired antibody levels to measles virus in Zambian infants. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1417-1424.
33. Kuhn L, Kim HY, L Hsiao et al. Oligosaccharide Breast milk composition Influences Survival of uninfected Children born to HIV-positive mothers in Lusaka, Zambia. *The Journal of Nutrition*. 2015; 145 (1): 66-72.
34. Slogrove AL, Goetghebuer T, Cotton MF, Singer J, JA Bettinger. Pattern of Infectious Morbidity in HIV - Exposed uninfected Infants and children. *Immunol*, 2016; 7: 164-9.
35. Madhi S, Izu A, Violari A, Cotton MF, Panchia R, Dobbels E, et al. Immunogenicity following the first and second doses of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and uninfected infants. *Vaccine*, 2013 ;31(5):777–83.
36. Simani O, Izu A, Violari A, Cotton MF, van Niekerk N, Adrian PV, et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy. *AIDS*, 2014 ;28(4):531–41.