



HAL
open science

Hypercalcémie chez les enfants exposés aux antirétroviraux en anté et post natal

Nathalie Nafack Kenfack

► **To cite this version:**

Nathalie Nafack Kenfack. Hypercalcémie chez les enfants exposés aux antirétroviraux en anté et post natal. *Pédiatrie*. 2022. dumas-04023419

HAL Id: dumas-04023419

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04023419>

Submitted on 10 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

HYPERCALCÉMIE CHEZ LES ENFANTS EXPOSÉS AUX ANTIRETROVIRAUX EN ANTE ET POST NATAL

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
N° 2022-145
SPÉCIALITÉ PÉDIATRIE

Présentée et soutenue le 13 octobre 2022

Par Mme Nathalie NAFACK KENFACK

Président du jury : Monsieur le Professeur DJEDDI
Membre du jury : Monsieur le Docteur LANOIX
Directeur de thèse : Madame le Docteur LI THIA O TE

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
ABREVIATIONS	6
FIGURES	7
TABLEAUX	8
INTRODUCTION.....	9
METHOLOGIE.....	14
I- Population, critères d'inclusion et d'exclusion	14
II- Déroulement de l'étude	14
III- Analyse statistique	16
RESULTATS	17
I- Population.....	17
II- Alimentation.....	20
III- Évaluation de la calcémie	20
IV- Bilan phosphocalcique.....	23
V- Normalisation de la calcémie	24
DISCUSSION	27
I- Interprétation des résultats	27
II- Une revue de la littérature	29
III- Les limites.....	30
CONCLUSION	32
BIBLIOGRAPHIE	33
ANNEXES	37
Annexe 1	37
Annexe 2.....	38
Annexe 3.....	38

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pédiatrie)
Chef de Service de Pédiatrie Médicale et Médecine de l'Adolescent
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur d'être le président de mon jury de thèse. Je vous remercie de vos précieux conseils et de votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Maladies infectieuses et tropicales
Chef de Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail en étant membre de jury.

Recevez ici toute ma gratitude.

Madame le Docteur Valérie LI THIA O TE

Praticien hospitalier (Pédiatrie)
Service d'Hématologie, oncologie, immunologie pédiatriques
Pôle " Femme - Couple - Enfant " – CHU Amiens – Picardie

Merci pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail de thèse. Je ne te remercierai jamais assez pour ta patience, ta disponibilité, tes conseils et toute l'aide précieuse apportés tout au long de l'écriture de ce travail.

Soit assurée de l'expression de mon plus grand respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Pôle "Femme - Couple - Enfant" – CHU Amiens – Picardie

Pour votre aide inestimable à la réalisation des analyses statistiques, pour vos explications et vos précieux conseils. Merci une fois de plus pour le temps accordé.

Aux équipes dans lesquelles j'ai eu la chance de travailler,

Aux équipes médicales et paramédicales et à tout le personnel hospitalier croisés pendant ces années d'études, pour leur enseignement et pour le partage de leur passion.

A mes parents :

Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises et pour avoir toujours cru en mes capacités même quand moi je doutais. Merci de m'aider chaque jour à m'accomplir.

A ma mère pour son soutien infaillible. Merci d'avoir été présente à chaque moment crucial de ce parcours, mon « anti-stress » en période de concours.

Et à mon père, parce qu'il n'y a personne plus fier de moi que toi à chacune de mes réussites (et qui les fête plus que moi !).

A ma sœur et mes frères :

Olivia, Ronald, Miki (Michaël) et William qui comprendront peut-être un jour que je ne fais pas toutes les spécialités de médecine ! Merci pour votre confiance.

Et mes sœurs d'une autre mère Esther et Jenny, merci de « porter mon dos » depuis toutes ces années.

Vous êtes d'un soutien indéfectible.

A ma famille de la Bassée et de Wavrin,

Mes parents n'auraient pas mieux choisi à qui me confier. Avec vous je me suis toujours sentie comme à la maison. Merci pour vos conseils, votre soutien, vos encouragements et pour les bons petits plats.

A mes amis :

Laetitia, Achille, mon « frère » Jean Jacques, Joel, Stéphane, TPK, on prend les mêmes et on recommence, depuis le collège et toujours présents !

Maeva et Sarah, mes meilleures rencontres de l'externat. Dans l'attente de notre prochain trip.
Katell, Magaly et Boris pour votre soutien.
Thony qui aurait sûrement été présent ce jour.

A O.M : merci de croire pour deux ! Et pour les cours Excel.

A mes belles rencontres amiénoises :

La team « neuro » Helene et Pia

La team « Réa-HGEN » : Fred et nos brunch du dimanche ; Juliette pour ton écoute ; Hugo et nos divergences ; Alo, la pro de l'autostop ; Leila, l'espoir du ping pong et Hadiza.

Ma team « Hémato-bio » : Kenza, Julie et Maeva, merci pour les fous rires et de m'avoir appris à utiliser un microscope.

A ma grande famille, à tous ceux qui de près ou de loin ont souhaité ma réussite : un seul mot
Merci !

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique.

AR : Anti-régurgitation

ARN : Acide Ribonucléique

ARNS : Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales

ARV : Antirétroviraux

AZT : Zidovudine

CNS : Conférence nationale de santé

PCR : réaction de polymérase en chaine

NVP : Névirapine

PTH : Parathormone

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

FIGURES

Figure 1 : Métabolisme du calcium.....	12
Figure 2 : Nombre de détection d'hypercalcémie par mois	21
Figure 3 : Boite à moustache des calcémies au cours du suivi	21
Figure 4 : Évolution de la calcémie totale moyenne dans le temps	22
Figure 5 : Représentation de la normalisation de la calcémie par mois	24

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population	18
Tableau 2 : Paramètres de naissance, antirétroviraux d'exposition anté et postnatale et bilan phosphocalcique (au moment de l'hypercalcémie chez les patients concernés).....	19
Tableau 3 : Évaluation de la calcémie selon le traitement reçu en post natal et le traitement maternel.....	23
Tableau 4 : évolution de la calcémie en fonction de la prise de vitamine D chez les patients ayant une hypercalcémie	26

INTRODUCTION

En France, 2 femmes enceintes/1000 sont atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ce qui représente environ 1500 naissances/an avec un taux de transmission materno-fœtale (TMF) du virus estimé à 0,3% en 2014 (1).

Le VIH, virus de l'immunodéficience humaine est un virus à acide ribonucléique (ARN) enveloppé, dont le mécanisme d'action est une répllication utilisant une transcriptase inverse permettant la production des copies d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui s'intègrent dans le génome de la cellule hôte. Ce rétrovirus cible les cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes T CD4+, conduisant progressivement à un Syndrome d'Immunodéficience Acquise ou SIDA. La médiane d'évolution entre la primo-infection et le SIDA est de 10 ans. Il existe deux types de virus, le VIH-1 le plus répandu, et le VIH-2 que l'on trouve essentiellement en Afrique de L'Ouest (2,3). Le pouvoir pathogène du VIH-2 est moindre que celui du VIH-1 (4).

La transmission du VIH nécessite un contact avec un liquide corporel. Le virus est présent soit sous forme de particules virales libres soit par l'intermédiaire de cellules infectées (4). Il existe trois voies de transmission :

- Transmission sexuelle : sperme, liquide vaginal.
- Transmission sanguine : transfusion, transplantation, partage de matériel d'injection contaminé par du sang et les accidents professionnels d'exposition au sang.
- Transmission materno-foetale : en anténatal, per partum et en postnatal.

La transmission in utéro surviendrait surtout au troisième trimestre de grossesse. Elle se ferait par passage du virus VIH à travers la barrière placentaire lors des échanges sanguins fœtaux maternels.

La transmission per partum se fait lors du passage dans la filière génitale, par exposition directe au sang ou aux sécrétions cervico-vaginales. Il persiste également des échanges sanguins fœtaux maternels avec un potentiel passage du virus jusqu'à ce que le cordon ombilical soit coupé.

La transmission post natale se fait à travers l'allaitement maternel. Le risque de contamination est d'autant plus important que la durée d'allaitement est longue. Dans les pays développés, l'allaitement maternel est donc contre indiqué chez la mère VIH positive.

En l'absence de prévention de la TMF, le risque est estimé à 20% selon plusieurs études. Le premier protocole a retrouvé une réduction de 70% du taux de transmission est le protocole ACTG 076. Celui-ci consistait à un traitement par Zidovudine per os en per partum après le premier trimestre de grossesse puis par voie intraveineuse pendant le travail et l'accouchement puis un traitement par Zidovudine pendant six semaines chez l'enfant (5). Il était également mis en évidence que le facteur important de la prévention est la charge virale à l'accouchement (5). Le risque de transmission materno-foetale est élevé si la charge virale maternelle est supérieure à 400 copies/ml à l'accouchement mais dans la pratique, l'objectif est l'obtention d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml (1).

Le dépistage recommandé au premier trimestre de grossesse permet de connaître le statut virologique des mères et de mettre en place une prise en charge adaptée. Le contrôle de la charge virale est le moyen le plus efficace de prévention de la transmission virale, et est étroitement lié à l'efficacité du traitement : les antirétroviraux. Ces médicaments ont un passage transplacentaire, élément important pour l'efficacité de la prophylaxie vis à vis du fœtus, à l'exception de l'Enfuvirtide (1).

Des effets indésirables liés aux antirétroviraux ont été rapportés chez les nourrissons exposés in utéro : un risque tératogène mais rare (Zidovudine et cardiopathie congénitale) ; des anomalies hématologiques (Zidovudine et anémie macrocytaire transitoire) ; des cytolyses hépatiques ; une hyperlactatémie ; une toxicité mitochondriale notamment avec la Zidovudine (1,6). Des études effectuées sur des populations africaines ont mis en évidence une baisse de l'immunité chez les enfants exposés aux antirétroviraux en anténatal avec une augmentation accrue des infections et une augmentation de la morbi mortalité les deux premières années de vie (7,8).

La prise en charge des enfants nés de mère séropositive se fait dès la naissance. Les principaux objectifs sont :

- La poursuite de la prévention de la transmission materno-foetale en période post natale par l'administration d'une prophylaxie antirétrovirale chez le nouveau-né. La Zidovudine est le traitement préventif le plus utilisé, elle est administrée sur une durée

de quatre semaines. Cependant depuis 2015, il est recommandé selon le groupe d'expert du rapport Morlat, l'utilisation de la Névirapine, du fait de sa toxicité moindre, et d'une administration moins contraignante que la Zidovudine, et pour une durée de deux semaines. Selon le contexte (absence de traitement chez la mère, infection maternelle par VIH de type 2, prématurité) une bi voire une trithérapie comprenant la Zidovudine est administrée pour une durée de quatre semaines (1).

- Un renforcement du calendrier vaccinal avec l'injection d'une dose supplémentaire du vaccin antipneumococcique conjugué à 3 mois de vie. Il est recommandé au vu de l'étude de Taron-Brocard et al, qui montrait un risque augmenté d'infection à germe encapsulé chez les nourrissons exposés mais non infectés comparativement aux nourrissons nés de mère séronégative. Le schéma habituel devra être suivi avec rigueur. Le vaccin BCG s'il est indiqué, devra être décalé après le diagnostic de non-infection.
- Une surveillance clinico-biologique dont l'objectif est double :
 - S'assurer que le nouveau-né n'a pas été contaminé par le VIH.
 - Dépister les complications éventuelles de l'exposition anté-et post-natale aux antirétroviraux.

L'hypercalcémie se définit par un taux anormalement élevé de calcium, dans la circulation sanguine. Son diagnostic est rare en pédiatrie, avec une fréquence inversement proportionnelle à l'âge : plus fréquente en néonatalogie et moins fréquente chez l'adolescent(9).

Le calcium est un électrolyte intracellulaire, 99% du calcium de l'organisme est stocké dans l'os. L'homéostasie du calcium est étroitement liée à celle du phosphore et dépend de trois hormones : la parathormone ou PTH et la vitamine D qui sont des hormones hypercalcémiantes et la calcitonine qui est une hormone hypocalcémiant.

La vitamine D : elle est issue de la conversion de la 7 déhydrocholestérol en vitamine D3 au niveau cutané, sous l'influence des rayons ultraviolets B, ou de l'alimentation. Elle est par la suite synthétisée, en subissant deux hydroxylations :

- La première en position 25 par la 25 hydroxylase au niveau hépatique aboutissant à la 25(OH) vitamine D : c'est la forme circulante de la vitamine D permettant notamment d'évaluer une carence en vitamine D.
- La deuxième en position 1 par la 1alpha hydroxylase au niveau rénal aboutissant à la forme active de la vitamine D : 1,25(OH)₂ Vitamine D ou calcitriol. Le calcitriol joue un rôle au niveau osseux en permettant la minéralisation osseuse et au niveau intestinal

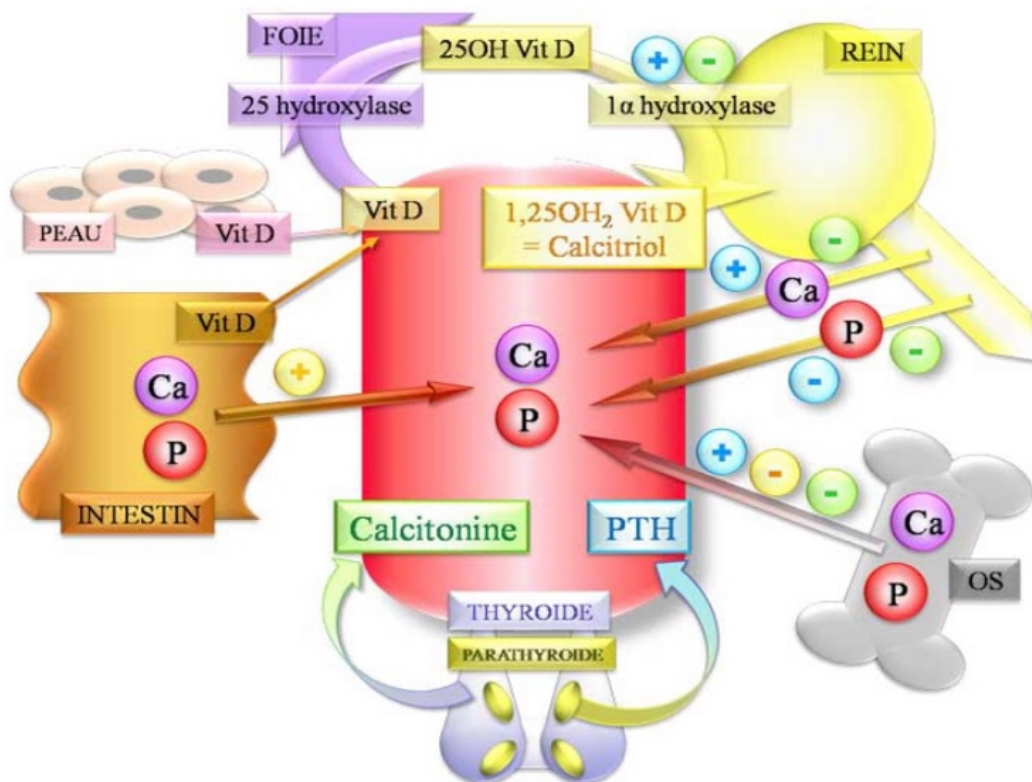
en augmentant la réabsorption du calcium et du phosphore. C'est une hormone hypercalcémiant et hyperphosphatémiant.

La PTH : hormone synthétisée par les cellules de la parathyroïde. Elle est sensible à la diminution du calcium sanguin. Elle agit en se fixant sur les récepteurs membranaires et stimule la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc provoque :

- Au niveau osseux, une résorption des ostéoclastes
- Au niveau rénal : une augmentation de la réabsorption tubulaire distale du calcium et une diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore. Il active également la 1 alpha hydroxylase. C'est donc une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant.

La calcitonine : hormone synthétisée par les cellules para folliculaires de la thyroïde. Elle agit inversement à la PTH au niveau osseux. Au niveau rénal elle diminue la réabsorption du calcium et du phosphore. C'est une hormone hypocalcémiant et hypophosphatémiant. (Figure 1)

Figure 1 : Métabolisme du calcium



(source www.memobio.fr)

Les étiologies d'hypercalcémie sont diverses, et varient en fonction de l'âge. La cause la plus fréquente est la cause iatrogénique. Dans la revue réalisée par Steven A et al, les causes d'hypercalcémies sont classées selon les tranches d'âge, 0 à 2 ans et plus de 2 ans (10). Dans la tranche de 0 à 2 ans, parmi les causes retrouvées, nous pouvons citer : cause iatrogénique (hypervitaminose D, intoxication à la vitamine A) ; cause génétique (Syndrome de Williams, l'Hypercalcémie hypercalciurie familiale...) ; l'hypophosphatémie (plus fréquente chez les petits poids de naissance, en contexte de nutrition pauvre en phosphate) et l'hyperparathyroïdie néonatale (hyperplasie congénitale de la parathyroïde, hypocalcémie profonde maternelle soit en contexte d'hypoparathyroïdie maternelle, soit par carence en vitamine D).

La présentation clinique de l'hypercalcémie peut être insidieuse, mais est toutefois plus significative que dans la population adulte (9,10). Les symptômes les plus fréquents sont : la polyurie, la polydipsie, la constipation, les vomissements, la déshydratation et l'hypotonie.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature, de données concernant l'incidence plus élevée d'une hypercalcémie chez les nourrissons et jeunes enfants, exposés aux antirétroviraux en anténatal et en postnatal. De même il n'a pas été rapporté de dyscalcémie chez les patientes VIH en lien avec la maladie. Cependant une revue des connaissances sur le VIH et la vitamine D suggère une association entre le VIH et un déficit en 25 (OH) vitamine D et un taux faible de 1,25 (OH)₂ vitamine D plus faible chez les séropositifs que dans la population générale (8). On retrouve également dans la littérature une association entre hypocalcémie et l'utilisation du Tenofovir comme traitement antirétroviral dans la population adulte.(11,12).

L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'incidence de l'hypercalcémie dans une population d'enfants âgés de 0 à 2 ans, nés de mère séropositive pour le VIH, non infectés et exposés aux traitements antirétroviraux en anténatal et en postnatal, ainsi que son mécanisme d'apparition. La recherche de facteurs favorisants éventuels sera secondairement effectuée par l'analyse des données maternelles et des nourrissons. Nous analyserons également l'évolution dans le temps de l'hypercalcémie en fonction des stratégies thérapeutiques mises en place.

METHOLOGIE

I- Population, critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive, rétrospective, concernant les enfants nés de mère séropositive pour le VIH et traitée par antirétroviraux pendant la grossesse, suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans dans le service d'hématologie-oncologie et immunologie pédiatrique au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens en France entre décembre 2016 et août 2022.

Le risque de TMF est dit « standard » lorsque la charge virale maternelle est inférieure à 400 copies/ml et que l'accouchement s'est déroulé sans complication et élevé lorsque la mère n'a pas reçu de traitement pendant la grossesse ou la charge virale maternelle est supérieure ou égale à 400 copies/ml, ou en cas de conditions à risque lors de l'accouchement (hémorragie maternelle, blessure du nouveau-né pendant l'extraction, rupture prolongée de la poche des eaux ou chorioamniotite) définissant 2 groupes de nouveau-nés exposés aux ARV : groupe de « risque standard » et groupe à « haut risque ».

L'allaitement étant contre-indiqué en cas de séropositivité VIH maternelle, tous les nourrissons inclus dans notre étude étaient alimentés avec du lait artificiel préparation pour nourrisson standard jusqu'à l'âge de 6 mois puis au lait de suite associé à la diversification. Les nourrissons recevaient une supplémentation en vitamine D de 1000 UI par jour selon les recommandations en cas d'allaitement artificiel. A noter que les laits infantiles pour nourrissons en France sont enrichis en calcium et en vitamine D (Annexe 1).

Les patients pour lesquels nous ne disposions pas de données sur la calcémie (calcémie totale ou ionisée) à un temps de l'étude et les patients perdus de vue étaient exclus de l'étude.

II- Déroulement de l'étude

Le suivi des enfants était réalisé selon les Recommandations de la Conférence nationale de santé (CNS) et de l'Agence nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS). Nous avons collecté pour tous les patients inclus dans l'étude, le terme, le poids de naissance et les résultats des bilans sanguins réalisés au cours du suivi. Les enfants bénéficiaient d'un bilan à J3 de vie en néonatalogie puis étaient revus en consultation dans le service d'immuno-hématologie pédiatrique de manière systématique à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois puis entre

18 et 24 mois de vie. Ils étaient ensuite revus au minimum une fois par an pour une évaluation clinique et avaient, si le médecin le jugeait nécessaire un bilan phosphocalcique de contrôle.

Au cours de la consultation de suivi, un examen clinique systématique était réalisé à la recherche de signe en faveur d'une infection au VIH tel que les adénopathies, une hépatomégalie, une splénomégalie, une candidose buccale, un retard de croissance ou des signes d'infection répétées.

La marque de lait infantile utilisée et le type d'eau de reconstitution des biberons étaient relevés.

Un bilan sanguin était réalisé à chaque consultation. Celui-ci comprenait : un ionogramme sanguin, une calcémie, une phosphorémie et une protidémie ou une calcémie ionisée quand le bilan complet n'était pas indiqué. Le dépistage du VIH était réalisé par réaction de polymérase en chaine (PCR) ARN à J3 de vie, 1 mois, 3 mois et 6 mois de vie selon les recommandations afin de confirmer l'absence de transmission materno-fœtale du virus, la sérologie VIH n'étant pas fiable jusque 16-18 mois du fait de la présence des anticorps maternels. L'absence de transmission mère-enfant était affirmée après deux PCR négatives à un mois d'intervalle pratiquées après un mois de vie. Pour affirmer qu'un enfant était infecté, il fallait deux prélèvements positifs quel que soit le moment des dosages (1).

Pour le dosage de la calcémie, l'échantillon sanguin était prélevé sur un tube héparinate de lithium et acheminé au laboratoire à température ambiante. Le dosage du calcium était effectué sur les systèmes Atellica® situés au laboratoire de biochimie au centre de biologie humaine du CHU.

Nous avons pris comme valeur normale de la calcémie, une calcémie totale comprise entre 2,25mmol/L et 2,65 mmol/L et une calcémie ionisée comprise entre 1,15 et 1,35 mmol/L. Ne disposant pas des données sur l'albumine pour tous les patients, la calcémie corrigée était calculée selon la protidémie lorsque celle-ci était anormale en utilisant la formule calcémie corrigée = calcémie mesurée/ (0,55+ protidémie/160) avec une calcémie mesurée en mmol/L et une protidémie en g/L (13).

L'hypercalcémie dans notre étude était définie par une calcémie totale supérieure à 2,65 mmol/L. Elle était considérée comme bénigne si < 3 mmol/L, modérée si elle était comprise entre 3-3,5 mmol/L et maligne si > 3,5 mmol/L.

Si une hypercalcémie était constatée à l'un des bilans de suivi, la supplémentation en vitamine D était suspendue. Celle-ci pouvait être reprise en cas de normalisation du bilan au prochaine consultation, à une dose inférieure de 600 UI/jour.

Afin de déterminer les mécanismes d'apparition de l'hypercalcémie, les patients bénéficiaient d'un bilan sanguin phosphocalcique complet comprenant le dosage de la 25(OH) vitamine D, de la 1,25(OH)₂ vitamine D et de la PTH et un bilan urinaire. Le bilan urinaire comprenait un ionogramme urinaire, une calciurie et une créatinurie. Le bilan phosphocalcique était réalisé le même jour que le bilan de suivi protocolaire « exposition aux ARV » pour éviter une 2^e convocation rapprochée et ponction veineuse en cas d'hypercalcémie retrouvée.

Les données maternelles sur le traitement antirétroviral pendant la grossesse, la charge virale à la fin de la grossesse, la notion d'une calcémie maternelle anormale préexistante et la supplémentation en vitamine D ont été recueillies à partir des données du dossier médical de maternité si les mères n'y étaient pas opposées. Nous avons relevé les traitements antirétroviraux reçus en post-natal par les nourrissons inclus dans l'étude et les paramètres permettant de suivre l'évolution de leur croissance staturo-pondérale et développement au cours de la période de suivi.

Notre étude s'est déroulée dans le respect des bonnes pratiques selon la déclaration d'Helsinki, et des règles de recherche MR003.

III- Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Statview. Les variables catégorielles étaient décrites par des effectifs et des proportions et les variables quantitatives par des médianes.

Le test de chi 2 était utilisé pour l'analyse comparative entre les données qualitatives. Les variables continues étaient analysées selon les tests non paramétriques de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis.

Le seuil de significativité statistique (erreur- α) correspondait à 5% (soit $p < 0,05$).

RESULTATS

I- Population

Parmi les 27 patients initialement éligibles nés entre décembre 2016 et novembre 2021, un patient était perdu de vue après la consultation à 6 mois de vie. Au total, nous avons donc inclus 26 patients.

Notre population était constituée à 69% de filles (n= 18/26). Les enfants étaient nés pour la majorité entre 2017 et 2019 (n=17/26). Deux enfants de la cohorte étaient nés prématurément, une fille à 31 SA + 4 jours dans un contexte d'infection materno-foetale et un garçon à 36 SA + 5 jours dans un contexte de menace d'accouchement prématurée ; on ne relevait pas de retard de croissance intra utérin associé. Un patient de la cohorte né à terme, avait un poids inférieur au 10^e percentile (patient n° 20) et un autre né à un terme prolongé (patient n° 9), un retard de croissance intra utérin. (Tableau 1 et 2).

La charge virale VIH était détectable chez deux mères (patient n° 1 et 8) avant l'accouchement (58 copies/ml et 128 copies/ml), à une valeur considérée non significative selon les recommandations de prévention de la transmission materno-fœtale du VIH. La mère du patient 1 avait bénéficié d'une augmentation de la posologie de son traitement en fin de grossesse. Il n'y avait pas eu d'escalade thérapeutique pour la mère du patient 8. En raison de sa prématurité le patient 8 avait reçu une trithérapie. Les deux enfants nés de ces mères ayant une charge virale faiblement positive n'étaient finalement pas infectés. (Tableau 1 et 2).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Caractéristique	Nombre	%
Sexe		
Fille	18	69
Garçon	8	31
Année de naissance		
2016	1	3,85
2017	6	23,08
2018	6	23,08
2019	5	19,23
2020	4	15,38
2021	4	15,38
Terme de naissance		
Prématurité (<37SA)	2	7,69
A terme (37SA à 40SA+6J)	22	84,62
Terme prolongé (41SA à 41SA+ 6J)	2	7,69
Poids de naissance		
Entre 50° et 90° percentile	12	46,15
Entre 10° et 50° percentile	12	46,15
Entre 3° et 10° percentile	1	3,85
< 3° percentile	1	3,85
Charge virale maternelle en fin de grossesse		
Indétectable	24	92,31
Détectable	2	7,69
Risque de TMF		
Standard	26	100
Haut risque	0	0
PCR ARN VIH		
Négative	26	100
Positive	0	1
Traitement ARV en post natal		
Zidovudine	12	46,15
Névirapine	13	50
Bithérapie	1	3,85

SA : Semaine d'aménorrhée ; J : Jour ; TMF : Transmission materno- fœtale ; PCR : Réaction de polymérase en chaîne ; ARN : Acide ribonucléique ; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine ; ARV : Antirétroviraux

Tableau 2 : Paramètres de naissance, antirétroviraux d'exposition anté et postnatale et bilan phosphocalcique (au moment de l'hypercalcémie chez les patients concernés)

Normes de 25-OH vitamine D ; 1-25-(OH)₂ vitamine D et PTH selon les normes du laboratoire du Centre Hospitalier Universitaire D'Amiens.

	Traitement maternel avec TDF	Terme (SA)	PN (kg)	Traitement du nouveau-né	Hypercalcémie	Détection	Normalisation	25-OH Vit D (ng/ml) (20-100)	1-25 OH vit D (pmol/L) (77-471)	PTH (pg/ml) (18,5-88)	Ca/créat U (<1 an (<2) >1an (<1)
1	oui	40	3.430	AZT	oui	M1	M24	36,4	175,2	34	1,07
2	oui	40+6	2.950	AZT	oui	M3	M6
3	non	37	3.425	AZT	oui	M1	M3	36,4	172,1	12*	0,71
4	oui	40	3.495	AZT	non	NA
5	oui	40+4	3.480	AZT	oui	M3	M12
6	oui	37	3.450	AZT	non	NA	.	45,1	158	52,8	0,06
7	oui	39	2.990	AZT	non	NA
8	oui	31	1.575	AZT + NVP +3TC	oui	M6	M12
9	oui	41	2.290	AZT	non	NA
10	oui	41+6	3.1	AZT	oui	M1	M24
11	non	40	3.670	NVP	oui	M1	M24	44,2	357	38,8	0,08
12	oui	40	2.980	NVP	oui	M3	.	39,2	292,7	31,4	
13	oui	40	3.680	NVP	oui	M3	M12
14	oui	39+1	3.170	AZT	oui	M3	M24	.	223,7	.	.
15	oui	40+5	3.710	NVP	oui	M0	M24	.	113,1	22,4	2,08*
16	oui	40	3.06	AZT	oui	M1	M12
17	oui	38	3.180	NVP	oui	M12	M24
18	oui	38	2.950	AZT	oui	M3	.	79,4	210,4	14,2*	0,16
19	oui	39+5	2.950	NVP	oui	M1	M12	43,1	160,4	.	.
20	oui	39	2.640	NVP	non	NA	.	55,8	169,9	43,7	0,14
21	oui	36+5	2.790	NVP	non	NA	.	56,2	153,5	25,3	1,31
22	non	40+5	3.460	NVP	oui	M3	M12	58,1	259,4	49,8	0,28
23	oui	40	3.690	NVP	non	NA	.	43	254,7	76,1	0,42
24	oui	38	3.120	NVP	oui	M6	M12	40,9	182,3	25,8	0,25
25	oui	38+1	2.920	NVP	oui	M1	.	32,8	257	83,1	1,27
26	oui	40+1	3.480	NVP	oui	M3	.	37,7	273,7	110,4*	0,7

TDF : Tenofovir ; SA : semaine d'aménorrhée ; AZT : Zidovudine ; NVP : Névirapine ; 3TC : Lamivudine ; PN : poids de naissance ; M : mois ; NA : non applicable ; *valeurs anormales

II- Alimentation

Dans notre cohorte, tous les enfants avaient un allaitement artificiel. Parmi les différentes marques de lait infantile utilisées par les parents, la marque Guigoz Perlagon était la moins riche en vitamine D (7,8 µg/100g de lait) et en calcium (320mg/100g de lait), comparativement aux marques Guigoz Optipro et Gallia qui étaient les plus utilisées dans notre population. La teneur en phosphore était satisfaisante quelle que soit la marque de lait utilisée. Chaque lait assurait un apport en phosphore de 100 mg/j minimum de 0 à 6 mois et 275 mg/j de 6 mois à 12 mois, comme recommandé par le comité de nutrition. (Annexe 1).

Parmi les eaux utilisées pour la composition des biberons dans notre étude, l'eau Hépar était la plus riche en calcium (549 mg/L). Celle-ci était conseillée pour la reconstitution des biberons en cas de constipation chez le nourrisson (au maximum 1 biberon par jour). Les deux patients de la cohorte ayant utilisé cette eau avaient une calcémie normale au cours des bilans de suivi. L'eau Mont Roucous était l'eau la plus utilisée dans notre étude car ayant la teneur en minéraux la plus faible (2,7 mg/L) (Annexe 2).

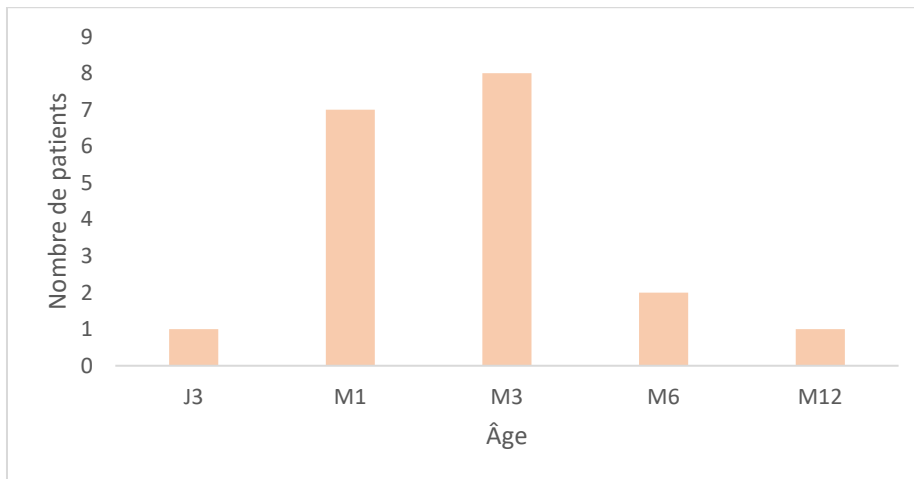
III- Évaluation de la calcémie

Notre étude s'étant achevée en Aout 2022, pour 5 patients le suivi était incomplet, la consultation des 18-24 mois n'ayant pas encore été réalisée à la fin de l'étude, parmi lesquels deux patients n'avaient pas encore bénéficié de leur bilan des 12 mois.

Incidence de l'hypercalcémie :

Nous avons retrouvé une hypercalcémie chez 73,08% des patients (n=19/26) dans notre étude. La médiane de détection de cette hypercalcémie était de 3 mois [J3 ; M12]. (Figure 2).

Figure 2 : Nombre de détection d'hypercalcémie par mois



On observait une augmentation significative de la calcémie après le bilan du 1^{er} mois selon le test de Kruskal-Wallis avec une valeur $p < 0,001$. La calcémie moyenne était à 2,40 mmol/L au bilan de J3 et à 2,66 mmol/L au bilan de M3. (Figure 3 et 4).

Au cours du suivi, l'hypercalcémie était bénigne dans notre cohorte. Un seul patient a présenté une hypercalcémie modérée au bilan du 3^e mois de vie à 3,02 mmol/L.

Figure 3 : Boite à moustache des calcémies au cours du suivi

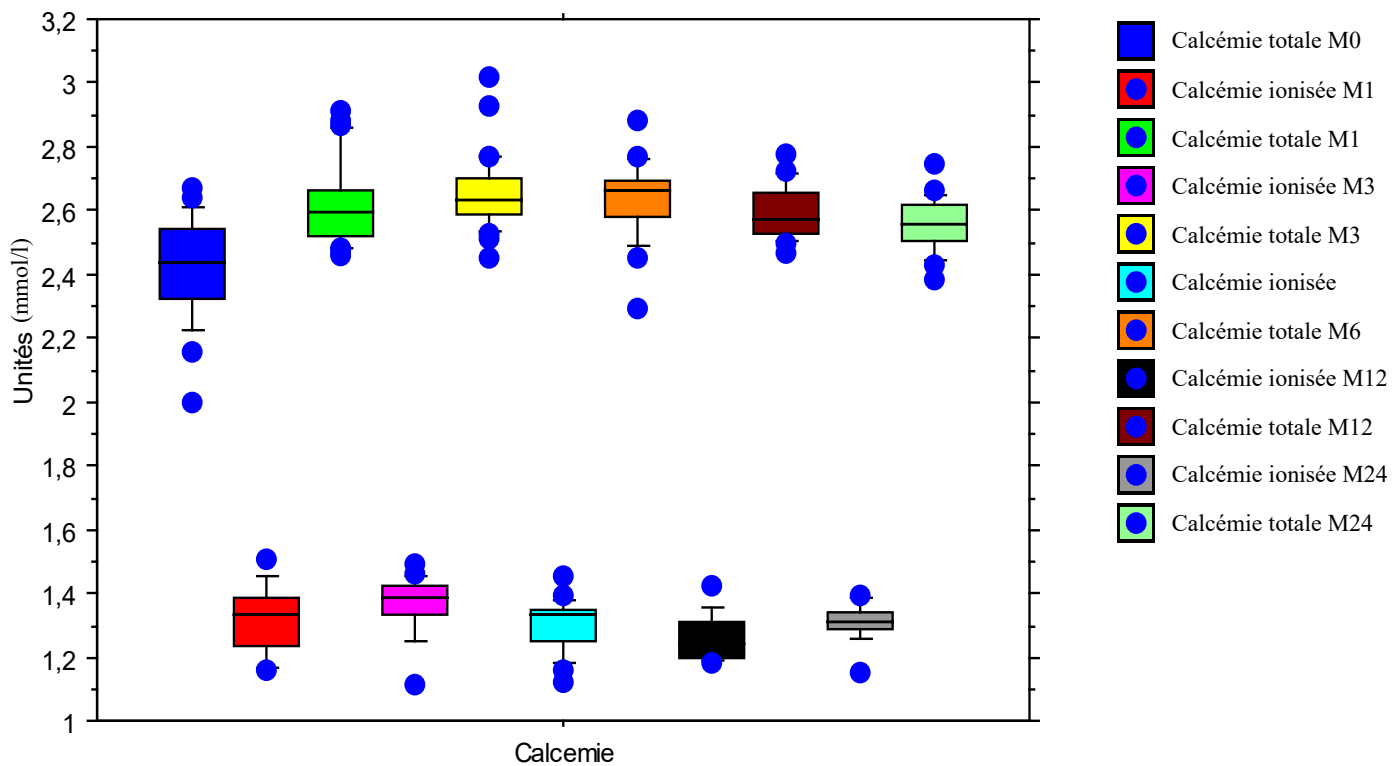
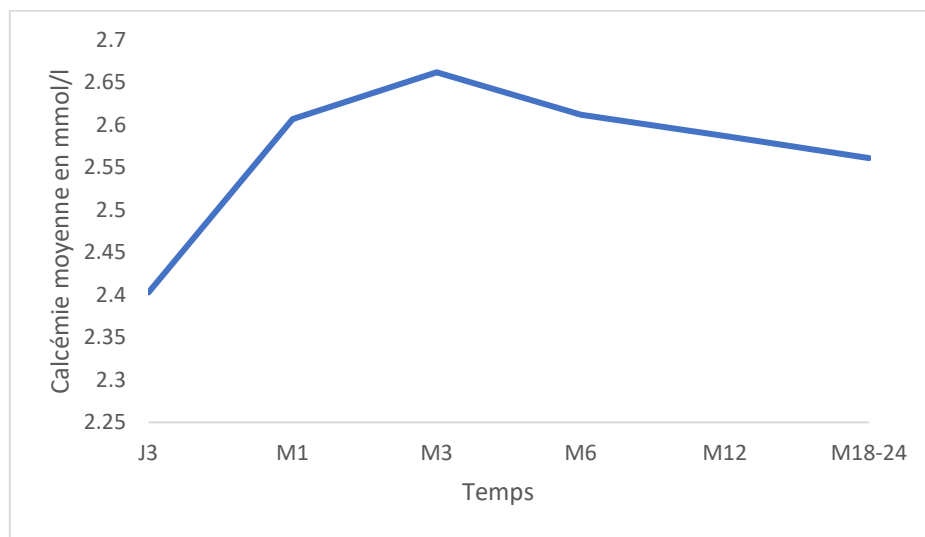


Figure 4 : Évolution de la calcémie totale moyenne dans le temps



Variation de la calcémie en fonction du terme de naissance :

Parmi les deux patients nés prématurés (<37 semaines d'aménorrhée) dans notre cohorte, un patient a présenté une hypercalcémie. On ne retrouvait pas de différence significative en fonction du terme de naissance entre les groupes normocalcémie et hypercalcémie selon le test de Mann-Whitney ($p=0,7368$).

Variation de la calcémie en fonction du poids de naissance

Dans notre étude, deux patients avaient un poids inférieur au 10^e percentile à la naissance. (Tableau 1). Ils n'avaient pas d'hypophosphatémie au bilan réalisé à J3 de vie. Aucun de ces patients n'a présenté une hypercalcémie au cours du suivi.

Il n'y avait de différence significative dans les groupes normocalcémie et hypercalcémie en fonction du poids de naissance selon le test de Mann-Whitney ($p=0,7368$).

Variation de la calcémie en fonction du traitement reçu en post natal :

En prévention de la transmission materno-foetale en post natal, 50% des patients étaient traités par Névirapine (n=13/26), et un patient recevait une trithérapie. (Tableau 2).

Dans le cas de la plurithérapie, la charge virale maternelle était faiblement positive à 128 copies/mL en fin de grossesse et le patient était né prématurément.

Parmi les 19 patients qui présentaient une hypercalcémie, 8 patients étaient traités par Zidovudine, 10 patients par Névirapine et un patient avait reçu les deux traitements. On ne retrouvait pas de différence significative de la calcémie en fonction du traitement antirétroviral reçu en période post natal ($p= 0,698$). (Tableau 3).

Variation de la calcémie en fonction du traitement maternel :

Dans notre cohorte, seules 3 mères n’avaient pas reçu de Tenofovir (inclus dans la polythérapie antirétrovirale) au cours de la grossesse (11,54%). Les trois enfants nés de ces mères (patient n° 3 ;11 ;22) avaient également présenté une hypercalcémie au cours du suivi. Il n’y avait pas de différence significative entre les groupes normocalcémie et hypercalcémie selon le traitement maternel ($p= 0,285$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Évaluation de la calcémie selon le traitement reçu en post natal et le traitement maternel

Caractéristiques	Normocalcémie	Hypercalcémie	<i>P Value</i>
Traitement post natal			<i>0,698</i>
AZT	4 (15,38%)	8 (30,77%)	
NVP	3 (11,54%)	10 (38,46%)	
Trithérapie	.	1 (3,85%)	
Traitement maternel			<i>0,285</i>
TDF	6 (23,08%)	15 (57,69%)	
Absence TDF	.	3 (11,54%)	

AZT : Zidovudine

NVP : Névirapine

TDF : Tenofovir

IV- Bilan phosphocalcique

Le bilan phosphocalcique complet à la recherche d’une causalité de l’hypercalcémie était réalisé chez 13 patients de notre cohorte parmi lesquels 9 patients avaient présenté une hypercalcémie.

La 1,25(OH)₂ vitamine D, lorsqu’elle était dosée (n=16/26), était normale. La médiane de son dosage était toute fois plus élevée dans le groupe hypercalcémie comparativement au groupe normocalcémie 217,05 pmol/L vs 163,95 pmol/L [normes : 113,1-357].

Le dosage de la 25(OH) vitamine D était normal à la détection de l'hypercalcémie dans notre cohorte. Chez trois patients (patient n° 11,15, 16) dont la supplémentation avait été suspendue lors de la découverte de l'hypercalcémie, on retrouvait au bilan du 24^e mois une carence en vitamine D.

Le dosage de la PTH était bas chez deux patients de notre cohorte (patient n° 3, 18), sans autre anomalie sur le reste du bilan phosphocalcique. Un patient avait un taux de PTH élevé (patient n° 26), il ne s'y associait pas d'hypercalciurie, la phosphorémie et le taux de 1,25 (OH)₂ vitamine D étaient normaux. Sur le bilan suivant, le taux de PTH s'était normalisé chez le patient 26 avec persistance d'une hypercalcémie.

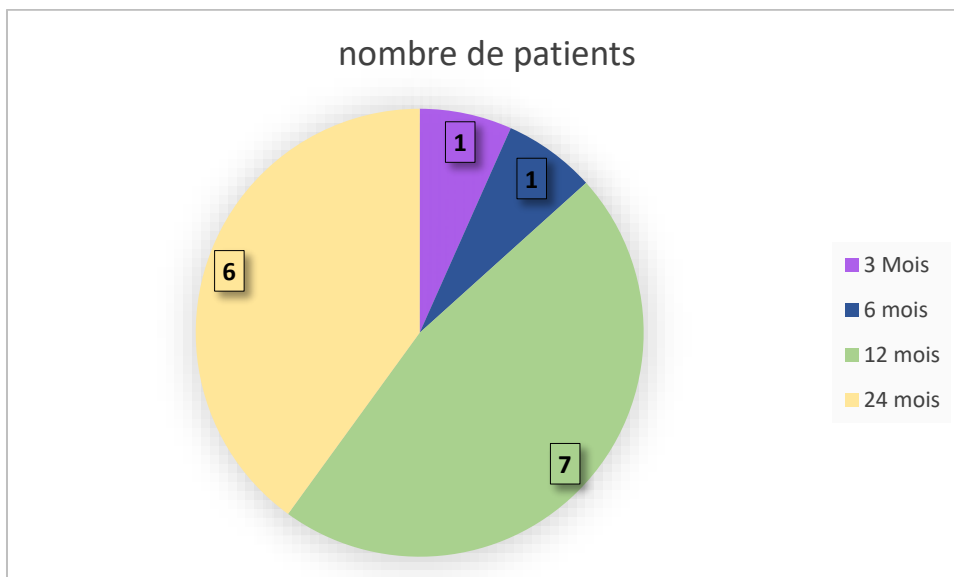
On retrouvait un patient avec une hypercalciurie (calcium urinaire/créatinine urinaire > 2) ; chez ce patient, les taux de 1,25 (OH)₂ vitamine D et de PTH étaient normaux.

V- Normalisation de la calcémie

Sur les 19 patients ayant présenté une hypercalcémie, la supplémentation en vitamine D était suspendue chez 12 d'entre eux. Dans 75% des cas (n=9/12 patients) la vitamine D était interrompue à l'âge de trois mois, et dans 25% des cas (n= 3/12 patients) à l'âge d'un mois. (Tableau 4).

On observait une normalisation de la calcémie chez 15 patients, à une médiane d'âge de 12 mois [3mois-24 mois]. (Figure 5).

Figure 5 : Représentation de la normalisation de la calcémie par mois



La supplémentation en vitamine D avait pu être réintroduite chez 66,67% des patients (n=8/12), à l'âge de 6 mois pour un patient, de 12 mois pour trois patients, de 24 mois pour trois autres patients et à 3 ans pour les deux derniers. (Tableau 4). Lorsqu'elle était reprise à l'âge de 12 mois, le bilan calcique était normal au bilan de 18-24 mois.

Tableau 4 : évolution de la calcémie en fonction de la prise de vitamine D chez les patients ayant une hypercalcémie

Patient	Détection	Normalisation	Arrêt Vitamine D	Date Arrêt	Reprise vit D	Taux de 25 OH vitamine D ng/ml (avant reprise ou au dernier bilan de suivi) (normes : 20-100)
1	M1	M24	Oui	M3	Non	35,3
2	M3	M6	Non			
3	M1	M3	Oui	M3*	M6	32,8
5	M3	M12	Non			
8	M6	M12	Non			
10	M1	M24	Non			
11	M1	M24	Oui	M3	M36	16
12	M3	M34	Oui	M1*	M36	29,3
13	M3	M12	Non			
14	M3	M24	Non			17
15	M0	M24	Oui	M3	M24	13,5
16	M1	M12	Oui	M3	M12	16,9
17	M12	M24	Non			
18	M3	ND	Oui	M3		
19	M1	M12	Oui	M1	M24	34,7
22	M3	M12	Oui	M3	M12	50,3
24	M6	M12	Oui	M3	M12	22,4
25	M1	ND	Oui	M1		
26	M3	ND	Oui	M3		

ND : non déterminé (suivi des enfants en cours) ; M : mois

* : arrêt de la supplémentation en vitamine D décidé par le clinicien en raison d'une calcémie ionisée élevée (mais calcémie totale normale)

DISCUSSION

La prévalence de l'hypercalcémie est estimée entre 0,6 et 3,9% dans la population générale (14–16). Elle est très peu fréquente dans la population pédiatrique (9,17). Dans l'étude de McNeilly et al, sur une période de suivi de cinq ans dans un hôpital de Glasgow, 0,33% d'enfant ayant consulté avaient une hypercalcémie, montrant la rareté de celle-ci dans la population pédiatrique (9).

L'hypercalcémie peut être asymptomatique ou révélée par des signes peu spécifiques (hypotonie, nausées, douleurs abdominales, anorexie ...)(18–20). Lorsqu'elle n'est pas prise en charge, elle peut être à l'origine de complications sévères telles qu'une insuffisance rénale, une pancréatite aiguë, des troubles neurologiques (confusion, coma), des troubles cardiovasculaires (hypertension artérielle, syncope et arythmie), et de troubles psychiatriques chez le grand enfant et l'adolescent (14,18,21). A long terme, elle est responsable de l'apparition d'une néphrocalcinose.

I- Interprétation des résultats

La constatation d'une incidence élevée de l'hypercalcémie chez les nourrissons exposés aux ARV, qui dans le cadre des recommandations nationales de suivi bénéficient d'un ionogramme sanguin systématique, n'avait jamais été décrite dans la littérature. Dans notre étude, elle était majoritairement détectée entre l'âge de 1 et 3 mois ($p < 0,001$) et n'était pas associée à une hypophosphatémie, ni à une maladie génétique sous-jacente, étiologies classiques d'hypercalcémie précoce. Il n'y avait également pas d'histoire familiale d'hypercalcémie (calcémie normale chez les mères qui avaient eu un bilan au cours de la grossesse ou après) qui aurait pu nous orienter vers le diagnostic d'hypercalcémie hypocalciurique familiale. Il est également rapporté une plus grande fréquence de l'hypercalcémie en période néonatale chez les grands prématurés, favorisée par l'utilisation de solutés de nutrition parentérale riches en acides aminés et provoquant une hypophosphatémie (22,23). Bien que plusieurs études aient montré un risque plus élevé de prématurité chez les enfants nés de mère séropositive (24–26), seuls 2 sujets de notre cohorte (7%) étaient nés prématurément (patient n° 8 et 21). Parmi eux, un seul né à 31 SA (patient n°8) et ayant reçu une nutrition parentérale, avait présenté une hypercalcémie, découverte à 6 mois de vie (calcémie normale sur les bilans précédents).

L'absence d'hypercalcémie sur le bilan réalisé au 3^e jour de vie chez la majorité de nos patients permettait d'éliminer l'hypothèse d'un hyperparathyroïdisme néonatal par hypocalcémie

maternelle (dosage de PTH non réalisé chez les nouveaux-nés) même si cela aurait pu être une hypothèse pertinente dans cette population particulière. En effet, il existe des facteurs de risque augmentés d'hypocalcémie chez les patientes VIH+, liés à un déficit en vitamine D d'une part (27–29) ou possiblement induite par certains traitements antirétroviraux, dont le Tenofovir (11). Dans l'étude de Rustin D et al, plusieurs facteurs favorisant une carence en vitamine D avaient été retrouvés : population noire, obésité, carence alimentaire, absence de supplémentation, mais pas d'effet du traitement antirétroviral (30). En revanche, Childs et al. avaient observé que certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (AZT) étaient plus fréquemment associés à des déficits en vitamine D, l'implication du Tenofovir n'avait pas été constatée dans cette étude (31).

Il est d'autre part décrit que les patients VIH+ ont un taux de 1-25(OH)₂ vitamine D plus faible que dans la population générale (27,28,30). Malheureusement, notre étude portait principalement sur l'analyse des bilans phosphocalciques des nourrissons et il ne nous a pas été possible rétrospectivement d'explorer la calcémie des mères au 3^e trimestre de grossesse et leur statut vitaminique.

En plus de l'exposition anténatale aux ARV, les nouveau-nés nés de mère VIH+ bénéficiaient d'un traitement anti-rétroviral au cours du premier mois de vie afin d'optimiser la prévention de la TMF du VIH. L'évolution des recommandations nous a permis de distinguer 2 groupes d'enfants en fonction du traitement antirétroviral reçu (AZT 4 semaines ou NVP 2 semaines), cependant nous n'avons pas montré de différence statistiquement significative pour les patients ayant une hypercalcémie, en fonction du traitement reçu. Il est néanmoins intéressant d'observer que l'apparition de l'hypercalcémie est détectée dans la période suivant la prise du traitement antirétroviral chez le nouveau-né et il pourrait être intéressant de mesurer la calcémie en cours de traitement (bilan supplémentaire à J15 de vie) et de comparer notre population d'enfants avec une population témoin, ne recevant pas de traitement antirétroviral.

Même si l'hypercalcémie était modérée et asymptomatique dans notre population, nous avons tenté d'en déterminer la physiopathologie et de la corriger en suspendant temporairement la supplémentation en vitamine D médicamenteuse de ces enfants. Dans la majorité des cas, le taux de PTH concomitant à l'hypercalcémie était normal (n= 7) ou bas (n=2), en faveur d'un mécanisme de l'hypercalcémie indépendant de la PTH. Par ailleurs, les taux de 25 OH vitamine D étaient normaux chez les patients testés. Malgré l'absence d'élévation pathologique des taux de 1-25 (OH)₂ vitamine D, les valeurs mesurées semblaient plus élevées chez les patients ayant

une hypercalcémie, suggérant l'existence d'une hypersensibilité à la vitamine D chez ces enfants exposés aux antirétroviraux in utero et en post-natal. De même, nous n'avons pu mettre en évidence d'hypercalciurie chez la majorité des enfants inclus, mais tous n'avaient pas pu avoir de bilan urinaire lors de la consultation.

Après suspension de la supplémentation systématique en vitamine D et adaptation des mesures hygiéno diététiques dans certains cas par usage d'eau Mont Roucouis pauvre en calcium, nous avons observé la normalisation dans le temps de cette hypercalcémie. La majorité des patients qui n'étaient plus supplémentés en vitamine D (n= 9/12) n'ont pas présenté une carence au cours du suivi. A noter qu'ils recevaient néanmoins un apport de vitamine D minimal par l'alimentation (lait infantile contenant tous de la vitamine D). Dans notre cohorte après normalisation de la calcémie, la vitamine D pouvait être reprise mais à une dose réduite.

II- Une revue de la littérature

Plusieurs études ont évalué le devenir des enfants exposés au VIH non infectés. On peut citer le travail de Mary J Rotherman-Borus et al sur le devenir à 5 ans d'enfants nés en Afrique du Sud, qui ne retrouvait pas de différence sur la santé, la croissance, la fonction cognitive et comportementale à 5 ans comparativement aux enfants non exposés. Elle notait une différence de croissance staturopondérale qui était diminuée à la naissance et à 18 mois dans la population exposée mais similaire à l'âge de 3 et 5 ans. (32)

Une revue de la littérature sur les effets de l'exposition aux antirétroviraux en anté et post natal réalisée par Sophie Desmonde et al en 2016 mettait en évidence une toxicité mitochondriale et métabolique ; des troubles du neurodéveloppement, un retard de croissance sur les 24 premiers mois de vie, une augmentation des infections notamment respiratoires et une augmentation de la morbi-mortalité comparativement aux enfants non exposés. (33).

Une étude réalisée en 2019 chez les enfants âgés de 2 à 3 ans ne montrait pas de différence de performance neurocognitive en se basant sur le Bayley Scale of Infant Development entre les enfants exposés au VIH et non infectés et les enfants non exposés au virus. (34)

Il n'était pas retrouvé de trouble du métabolisme du calcium dans les différentes études. Ceci peut s'expliquer par le fait que la majorité des études sont menées dans les pays d'Afrique subsaharienne. En effet 13,2 millions sur les 14,8 millions d'enfants exposés mais non infectés

au VIH vivent en Afrique Subsaharienne. (26,35). Cette population diffère donc sur plusieurs points avec la nôtre :

- L'allaitement maternel étant recommandé dans les pays ayant un niveau économique bas, les enfants ont des apports en vitamine D et en calcium moindre, l'allaitement maternel étant moins riche par rapport à l'allaitement artificiel pour ces deux composants.
- La supplémentation en vitamine D n'est pas systématique (36,37).
- Le suivi et la réalisation des bilans sanguins ne sont pas systématisés, or le diagnostic d'une hypercalcémie est biologique et peut être asymptomatique.

III- Les limites

La conception de l'étude :

Notre étude était rétrospective, et pour les patients les plus anciens, on observait un manque de donnée, notamment la réalisation d'un bilan phosphocalcique complet au moment de la détection de l'hypercalcémie. Ce bilan était parfois réalisé à distance, à un moment où la calcémie totale était normalisée et n'était donc pas exploitable. Pour certains patients, le statut de la supplémentation en vitamine D maternelle n'était pas retrouvé dans le dossier médical et peu de mères avaient eu un dosage de la calcémie en fin de grossesse.

Une étude prospective, avec un effectif plus important, comparative avec une population de nourrissons non exposés aux antirétroviraux serait intéressante pour confirmer l'incidence augmentée de l'hypercalcémie dans cette population. Elle permettrait également d'établir un protocole de suivi adapté afin de réaliser des bilans phosphocalciques complets des enfants et des mères, pour confirmer le mécanisme d'action de cette hypercalcémie.

La place du calcium ionisé :

Le calcium plasmatique est distribué en trois fractions distinctes : la forme libre ou calcium ionisée qui représente environ 50% du calcium total, la forme liée aux protéines (albumine, globine), constituant 40% du calcium total et la forme complexée à des anions (bicarbonate, lactate, citrate...) qui constitue 10% de la calcémie totale.

Le calcium ionisé représente la forme active de la calcémie et donc sa valeur physiologique. Les variations biologiques de ce calcium ionisé sont particulièrement étroites. Elle représente donc un bon indicateur d'une dyscalcémie (18).

Dans notre cohorte, deux patients qui ne présentaient pas d'hypercalcémie en regard de la calcémie totale, avaient une hypercalcémie en regard du calcium ionisé ayant nécessité également la suspension de la vitamine D.

Seuls trois patients présentant une hypercalcémie sur la calcémie totale, ne présentaient pas d'hypercalcémie en regard du calcium ionisé sous réserve d'un dosage non effectué de manière systématique aux différentes consultations.

La calcémie ionisée étant un reflet plus fiable de la teneur en calcium dans le sang, on pourrait se poser la question de sa réalisation systématique à chaque bilan des recommandations CNS et ANRS.

CONCLUSION

L'incidence de l'hypercalcémie était élevée chez les nourrissons nés de mère VIH+, exposés en anté et post-natal aux antirétroviraux, probablement en lien avec une hypersensibilité à la vitamine D. En raison des conséquences possibles de l'hypercalcémie sévère, il est adéquat d'alerter sur la survenue plus fréquente d'une hypercalcémie dans cette population.

La suspension prolongée de la vitamine D expose tout de même les enfants à une carence, qui à moyen et long termes pourrait entraîner la survenue d'un rachitisme, de troubles de croissance; de dermatite atopique ; ou encore d'un asthme non contrôlé (38) et le bilan doit être surveillé régulièrement. Une supplémentation en vitamine D à une dose d'emblée réduite dès la naissance pourrait être envisagée chez ces enfants afin de prévenir l'apparition d'une hypercalcémie. Enfin, les femmes VIH+ reçoivent actuellement en cours de grossesse une prise unique de vitamine D (100 000 UI) selon les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Compte-tenu des particularités du métabolisme phosphocalcique chez les patients VIH+, l'indication d'une supplémentation systématique en vitamine D plus importante est à discuter.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
2. Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales. Infection à VIH. Dans ECN.Pilly 2020-6^e édition. Paris (FR): Alinea Plus; 2019. p 195-210.
3. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) - Maladies infectieuses - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/virus-de-immunod%C3%A9ficience-humaine-vih/infection-par-le-virus-de-immunod%C3%A9ficience-humaine-vih>
4. Chaix-Baudier ML, Burgard M, Ngo N, Rouzioux C. La transmission materno-fœtale du VIH. *Virologie*. 31 déc 1998;2(6):471-80.
5. Cooper ER, Nugent RP, Diaz C, Pitt J, Hanson C, Kalish LA, et al. After AIDS clinical trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and the subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. Women and Infants Transmission Study Group. *J Infect Dis*. déc 1996;174(6):1207-11.
6. Jao J, Abrams EJ. Metabolic Complications of in utero Maternal HIV and Antiretroviral Exposure in HIV-exposed Infants. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2014;33(7):734-40.
7. Arikawa S, Rollins N, Newell M, Becquet R. Mortality risk and associated factors in HIV-exposed, uninfected children. *Trop Med Int Health*. juin 2016;21(6):720-34.
8. Afran L, Garcia Knight M, Nduati E, Urban BC, Heyderman RS, Rowland-Jones SL. HIV-exposed uninfected children: a growing population with a vulnerable immune system? *Clin Exp Immunol*. 6 mars 2014;176(1):11-22.
9. McNeilly JD, Boal R, Shaikh MG, Ahmed SF. Frequency and aetiology of hypercalcaemia. *Arch Dis Child*. avr 2016;101(4):344-7.
10. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents: *Curr Opin Pediatr*. août 2010;22(4):508-15.
11. Noe S, Heldwein S, Jaeger H, Page M, Wolf E. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine is associated with a higher risk of hypocalcemia compared to abacavir/lamivudine – results from a German cohort study. *Int J STD AIDS*. avr

2019;30(5):447-52.

12. Sebastian. N, Celia. JO, Hans. J, Veronika. S, Annamaria. B, Eva. W. Inadequate PTH-Response to Hypocalcemia in People Living with HIV. *Curr HIV Res* [Internet]. 22 mars 2022
13. Néphrologie de l'enfant | Livre | 9782294763533 [Internet]. Elsevier Masson SAS. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/nephrologie-de-lenfant-9782294763533.html>
14. Sadiq NM, Naganathan S, Badireddy M. Hypercalcemia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
15. Dent DM, Miller JL, Klaff L, Barron J. The incidence and causes of hypercalcaemia. *Postgrad Med J*. 1 sept 1987;63(743):745-50.
16. Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B. Prevalence of Hypercalcaemia in a Health Screening in Stockholm. *Acta Med Scand*. 24 avr 2009;200(1-6):131-7.
17. Sonawalla A, Tas V, Raisingani M, Tas E. A Rare and Potentially Fatal Etiology of Hypercalcemia in an Infant. *Case Rep Endocrinol*. 5 août 2019;2019:1-4.
18. Çullas İlarıslan NE, Şıklar Z, Berberoğlu M. Childhood Sustained Hypercalcemia: A Diagnostic Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 14 déc 2017;315-22.
19. Davies JH. Approach to the Child with Hypercalcaemia. In: Allgrove J, Shaw NJ, éditeurs. *Endocrine Development* [Internet]. S. Karger AG. 2015;28:101-118.
20. Mallet E. Primary Hyperparathyroidism in Neonates and Childhood. *Horm Res Paediatr*. 2008;69(3):180-8.
21. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children: HYPERCALCEMIC DISORDERS IN CHILDREN. *J Bone Miner Res*. nov 2017;32(11):2157-70.
22. Mulla S, Stirling S, Cowey S, Close R, Pullan S, Howe R, et al. Severe hypercalcaemia and hypophosphataemia with an optimised preterm parenteral nutrition formulation in two epochs of differing phosphate supplementation. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. sept 2017;102(5):F451-5.
23. Guellec I, Gascoin G, Beuchee A, Boubred F, Tourneux P, Ramful D, et al. Biological Impact of Recent Guidelines on Parenteral Nutrition in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. déc 2015;61(6):605-9.
24. Venkatesh KK, Edmonds A, Westreich D, Dionne-Odom J, Weiss DJ, Sheth AN, et al. Associations between HIV, antiretroviral therapy and preterm birth in the US Women's Interagency HIV Study, 1995–2018: a prospective cohort. *HIV Med*. avr 2022;23(4):406-16.

25. Chen JY, Ribaud HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Adverse Birth Outcomes Among HIV-Infected Women in Botswana. *J Infect Dis.* 1 déc 2012;206(11):1695-705.
26. Anderson K, Kalk E, Madlala HP, Nyemba DC, Jacob N, Slogrove A, et al. Preterm birth and severe morbidity in hospitalized neonates who are HIV exposed and uninfected compared with HIV unexposed. *AIDS.* 1 mai 2021;35(6):921-31.
27. Pirotte BF, Rassenfosse M, Collin R, Devoeght A, Moutschen M, Cavalier E. RÔLE DE LA VITAMINE D DANS L'INFECTION PAR LE VIH : *Rev Med Liège.* :7.
28. Kim JH, Gandhi V, Pseudos G, Espinoza F, Park J, Sharp V. Evaluation of Vitamin D Levels Among HIV-Infected Patients in New York City. *AIDS Res Hum Retroviruses.* mars 2012;28(3):235-41.
29. Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low Bone Mineral Density, Renal Dysfunction, and Fracture Risk in HIV Infection: A Cross-Sectional Study. *J Infect Dis.* déc 2009;200(11):1746-54.
30. Crutchley RD, Gathe J, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk Factors for Vitamin D Deficiency in HIV-Infected Patients in the South Central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses.* mai 2012;28(5):454-9.
31. Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post FA. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS.* 28 janv 2012;26(3):253-62.
32. Rotheram-Borus MJ, Wynn A, Stewart J, Almirol E, Weichle TW, Tubert J, et al. Outcomes of HIV-exposed but uninfected children in South Africa over 5 years. *AIDS.* 2 févr 2021;35(2):347-9.
33. Desmonde S, Goetghebuer T, Thorne C, Leroy V. Health and survival of HIV perinatally exposed but uninfected children born to HIV-infected mothers. *Curr Opin HIV AIDS.* sept 2016;11(5):465-76.
34. Springer PE, Slogrove AL, Kidd M, Kalk E, Bettinger JA, Esser MM, et al. Neurodevelopmental and behavioural outcomes of HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children at 2–3 years of age in Cape Town, South Africa. *AIDS Care.* 2 avr 2020;32(4):411-9.
35. Slogrove AL, Powis KM, Johnson LF, Stover J, Mahy M. Estimates of the global population of children who are HIV-exposed and uninfected, 2000-18: a modelling study. *Lancet Glob Health.* janv 2020;8(1):e67-75.
36. Ncayiyana J, Martinez L, Goddard E, Myer L, Zar H. Prevalence and Correlates of

Vitamin D Deficiency among Young South African Infants: A Birth Cohort Study. *Nutrients*. 29 avr 2021;13(5):1500.

37. Said NA, Kamenwa RW, Limbe MS, Okumu MO, Macharia WM. Prevalence of vitamin D deficiency in exclusively breastfed infants at a tertiary healthcare facility in Nairobi, Kenya. *Arch Endocrinol Metab*. mai 2021 ; 8;64(6):726-734

38. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1 mars 2018;31(3):247-60.

ANNEXES

Annexe 1 : Composition en vitamine D, en calcium et en phosphore pour 100g de lait infantile utilisé chez les enfants de 0 à 12 mois et leur coût.

Marque	Vitamine D (µg)	Calcium (mg)	Phosphore (mg)	Coût 800g(€)
Guigoz Optipro PN	13	325	180	16,49
Guigoz Optipro LS	8,5	550	305	13,19
Guigoz AR PN	6,8	353	196	19,65
Guigoz Bio PN	8,9	310	170	18,56
Guigoz bio LS	9	525	300	18,59
Guigoz perlagon PN	7,8	320	168	17,49
Guigoz perlagon LS	8	571	330	13,20
Novalac AR PN	7,5	460	340	19,99
Modilac PN	10,5	420	280	12,79
Modillac LS	10,8	560	360	10,99
Modilac AR PN	12,4	540	360	19,99
Modillac AR LS	8	555	370	18,99
Pre Gallia	12	565	325	
Gallia Callisma PN	12	448	308	16,99
Gallia Callisma LS	12	497	346	14,99
Gallia AR PN	12	656	385	18,99
Gallia AR LS	12	656	385	18,79
Gallia Gest PN	11	427	294	18,99
Gallia Gest LS	12	508	351	16,55
Bledilait PN	11	391	287	15,00
Bledilait LS	12	497	344	13,98
Nidal PN	12,3	330	210	14,99
Nidal LS	12	540	360	12,09

PN : préparation pour nourrisson

LS : lait de suite

Annexe 2 : Composition calcium des eaux utilisés pour la reconstitution des biberons.

Marque	Calcium (mg/L)
Mont Roucous	2,7
Hepar	549
Volvic	11,5
Cristalline	44

Annexe 3 : Traitement maternel détaillé au cours de la grossesse.

Patient	Traitement maternel
1	DRV +FTC + TDF + RTV
2	DRV +FTC + TDF + RTV
3	DRV
4	DRV +FTC + TDF + RTV
5	FTC + TDF +NVP
6	DRV +FTC + TDF + RTV
7	DRV +FTC + TDF + RTV
8	DTG + FTC + TDF + INN
9	RAL + FTC + TDF
10	DRV +FTC + TDF + RTV
11	DTG + ABC + 3TC
12	FTC + TDF + RTV + ATV + EVG
13	FTC + TDF + EVG
14	FTC + TDF + RTV + ATV
15	FTC + TDF + RAL
16	DRV +FTC + TDF + RTV
17	DRV +FTC + TDF + RTV
18	FTC + TDF + EVG
19	FTC + TDF + RTV + ATV
20	DRV +FTC + TDF + RTV
21	RTV + ATV + FTC + TDF
22	RAL + ABC
23	DRV +FTC + TDF + RTV
24	RAL + FTC + TDF
25	RAL + FTC + TDF
26	RAL + FTC + TDF

DRV : Darunavir, FTC : Emtricitabine, TDF : Tenofovir, RTV : Ritonavir, NVP : Névirapine

DTG : Dolutégravir, INN : Enfuvirtide, RAL : Raltégravir, ABC : Abacavir, 3TC : Lamivudine, ATV : Atazanavir, EVG : Elvitegravir.

HYPERCALCEMIE CHEZ LES ENFANTS EXPOSES AUX ANTIRETROVIRAUX EN ANTE ET POST NATAL.

RESUME

Introduction : en France, 1500 nouveaux nés de mères séropositives pour le VIH+ naissent chaque année, exposés aux antirétroviraux en anté et postnatal. L'hypercalcémie est rare en pédiatrie. L'incidence de l'hypercalcémie et son mécanisme d'action ont été étudiés dans cette population d'enfants.

Matériel et méthode : notre étude observationnelle, descriptive et rétrospective, concernait les enfants âgés de 0 à 2 ans nés de mère VIH+, suivis selon les recommandations CNS et ANRS au CHU d'Amiens entre décembre 2016 et août 2022. Un bilan phosphocalcique était réalisé si possible à chaque consultation. L'hypercalcémie était définie par une calcémie totale supérieure à 2,65 mmol/l.

Résultats : 26 patients ont été inclus dans notre étude. Parmi eux, 73,08% ont présenté une hypercalcémie avec une médiane de détection à 3 mois. La calcémie était significativement augmentée après le bilan du 1^{er} mois ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative sur l'incidence de l'hypercalcémie selon le traitement antirétroviral maternel ou néonatal reçu. La médiane du dosage de la 1-25 (OH)₂ vitamine D était plus élevée dans le groupe hypercalcémie 217,05 pmol/L vs 163,95 pmol/L dans le groupe normocalcémie. Au cours de la période de suivi, la calcémie s'était normalisée chez 15 patients à un âge médian de 12 mois, après suspension de la supplémentation en vitamine D pour 8 d'entre eux.

Conclusion : l'incidence de l'hypercalcémie était élevée chez les enfants nés de mère VIH+, exposés aux antirétroviraux, probablement en lien avec une hypersensibilité à la vitamine D. Une supplémentation en vitamine D à une dose réduite dès la naissance pourrait être envisagée.

Mots clés : hypercalcémie, VIH, enfants, antirétroviraux, vitamine D.

HYPERCALCEMIA IN CHILDREN EXPOSED TO ANTIRETROVIRALS IN PRE AND POST BIRTH.

ABSTRACT

Introduction: the study attempts to analyse the impact of hypercalcemia, a very rare phenomenon in paediatrics, and its action mechanism on new-borns of HIV-infected mothers (about 1,500 every year in France), who are exposed to antiretroviral treatments before and after birth.

Material and Method: the study – observational, descriptive, and retrospective - was based on children under 2, that had a HIV-infected mother and were subject to a post-birth health monitoring in line with the CNS and the ANRS guidance. They were treated in Amiens CHU between December 2016 and August 2022. When possible, a phosphocalcic balance was established each time they saw a doctor. Hypercalcemia was defined by a total serum calcium higher than 2.65 mmol/L.

Results: the study covered 26 patients. 73.08% of them had a hypercalcemia with a median detection point at 3 months. The 1st month check-point revealed that the serum calcium had significantly increased ($p < 0,001$). The type of antiretroviral treatment (pre or post birth) received didn't significantly affect the impact of hypercalcemia. The median of the 1-25 (OH)₂ vitamin D level was higher (217,05 pmol/L) in the group with hypercalcemia compared to the group with a normal serum calcium (163,95 pmol/L). During the monitoring period, the serum calcium had normalised in 15 patients at a median age of 12 months, after vitamin D supplementation was suspended for 8 of them.

Conclusion: the impact of hypercalcemia was high in children born to a HIV-infected mother and that were exposed to antiretroviral treatments, probably related to a hypersensitivity to vitamin D. Vitamin D supplementation at a reduced dose from birth could be considered.

Keywords: hypercalcemia, HIV, children, antiretrovirals, vitamin D