

THÉRAPEUTIQUE

Mitochondriopathie associée à la zidovudine. À propos de 3 cas possibles à Abidjan, Côte-d'Ivoire.

N. Elenga (1)*, P. Msellati (2), P. Fassinou (3), I. Viho (1) & F. Dabis (4)

(1) Programme PACCI, CHU de Treichville, BP 2890, Abidjan 18, Côte-d'Ivoire.

(2) IRD, LPE, Marseille, France.

(3) Service de pédiatrie, CHU de Yopougon, BP 632, Abidjan 21, Côte-d'Ivoire.

(4) Groupe d'Etude DITRAME ANRS 049. INSERM U.330, ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France.

*Correspondance : Dr Narcisse Elenga. Service d'hématologie Hôpital Debrousse, 29 Rue Soeur Bouvier, 69322 Lyon Cedex 05, France.

E-mail: elengaf@yahoo.fr.

Manuscrit n° 2676. "Thérapeutique". Reçu le 24 mars 2004. Accepté le 2 juillet 2004.

Summary: Zidovudine-associated mitochondriopathy: three possible observations in Abidjan, Côte-d'Ivoire.

In Africa, prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) with antiretrovirals is becoming a key component of the response to the pandemic. Toxicity issues remain however a concern and require careful monitoring. We report here three observations of mild neurological deterioration among children for whom a diagnosis of mitochondrial dysfunction was considered possible. These children were identified within a PMTCT research program (ANRS 049) conducted in Abidjan, Côte d'Ivoire, and evaluating a short regimen of maternal zidovudine monotherapy for PMTCT of HIV type 1. Maternal HIV-1 infection was diagnosed during pregnancy, before enrolment in the randomised trial (two cases) or in the subsequent open cohort (one case). These three women had been allocated to the ZDV group and had no particular medical history. Pregnancy check-up was negative except the diagnosis of HIV-1 infection. The three children were diagnosed as uninfected by HIV-1. Symptoms developed by the age of six months (two cases) and 13 months (one case): growth failure, anthropometric abnormalities, impaired psycho-motor development, generalised and repeated seizures. The evolution of these three HIV-uninfected children was favourable after 12 to 18 months. The transient nature of these abnormalities is compatible with mild complications of mitochondrial dysfunction. We conclude however that the anticipated benefits of PMTCT with antiretrovirals in Africa greatly outweigh the potential risks and should not lead to reconsider their public health interest.

Résumé :

Dans les pays africains, la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME) par les antirétroviraux fait désormais partie du dispositif de lutte contre la pandémie. La réflexion sur la toxicité de ces traitements est nécessaire. Nous rapportons trois cas à expression neurologique modérée qui ont permis d'évoquer chez des enfants un diagnostic de mitochondriopathie dans le cadre d'un programme de recherche mère-enfant (ANRS 049) mené à Abidjan, Côte d'Ivoire, avec un régime court de zidovudine (ZDV) maternelle destiné à réduire la transmission mère-enfant du VIH de type 1. Ces enfants étaient nés de mères dont la séropositivité VIH avait été découverte pendant la grossesse et qui avaient été incluses dans l'essai randomisé (un cas) ou dans la cohorte ouverte qui lui a fait suite (deux cas), toutes trois dans le groupe ZDV. Aucun antécédent familial n'était retrouvé. Le bilan de la grossesse a été négatif à l'exception de la sérologie VIH. Ces trois enfants se sont avérés ne pas avoir été contaminés par le VIH. La symptomatologie a débuté à l'âge de six mois (deux cas) et 13 mois (un cas) : anomalies du développement staturo-pondéral et psychomoteur, convulsions répétées généralisées. L'évolution favorable à moyen terme de ces trois enfants non infectés et exposés à la prophylaxie maternelle par la ZDV nous fait penser à des formes modérées de mitochondriopathie et permet d'évoquer ce diagnostic comme possible. Il ne fait aucun doute que les bénéfices attendus par la PTME par les antirétroviraux dans les pays en développement dépassent très largement les éventuels risques induits par de telles interventions et ne remettent pas en question leur intérêt de santé publique.

Introduction

Depuis l'identification de deux décès consécutifs à une pathologie neurologique évolutive chez des enfants non infectés de mères traitées par la zidovudine (ZDV) et la lamivudine (3TC) pendant la grossesse, dans la cohorte thérapeutique française ANRS 075 (3) de femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'attention des cliniciens et des chercheurs des pays occidentaux a

été attirée vers la recherche de mitochondriopathies chez les enfants exposés *in utero* aux antirétroviraux. Au total, huit cas de mitochondriopathie associée aux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INRTI) ont été identifiés, dont les deux décès évoqués précédemment, dans les cohortes pédiatriques françaises rassemblant 1754 enfants exposés (3). Les études américaines conduites à ce jour dans les cohortes regroupant 20 000 enfants, exposés ou non, n'ont pas permis d'identifier de tels tableaux cliniques graves (7). La

**mother-to-child transmission
HIV
zidovudine
toxicity
mitochondrial dysfunction
Abidjan
Côte-d'Ivoire
Sub Saharan Africa**

**transmission mère-enfant
VIH
zidovudine
toxicité
mitochondriopathie
Abidjan
Côte-d'Ivoire
Afrique intertropicale**

seule étude africaine conduite à ce sujet parmi 1798 enfants n'a pas apporté de preuve quant à l'existence de ces complications en comparaison avec un groupe placebo (11).

Nous rapportons trois cas qui ont permis de suspecter une mitochondriopathie dans le cadre du programme de recherche sur la prévention de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique. Ces enfants étaient nés de mères dont la séropositivité VIH avait été découverte pendant la grossesse et avaient été incluses dans l'essai randomisé (un cas) ou dans la cohorte ouverte qui lui a fait suite (deux cas), toutes trois dans le groupe ZDV. Aucune d'entre elles n'avait d'antécédent familial ou personnel d'épilepsie, de myopathie ou de cardiopathie. Les parents et les autres enfants étaient en bonne santé apparente, l'infection de la mère par le VIH était asymptomatique. A l'exception de la positivité pour la sérologie VIH-1, le bilan de la grossesse (syphilis, rubéole, toxoplasmose) a montré une absence de co-infection dans les trois cas. Les accouchements avaient eu lieu par voie basse dans les maternités du projet et les enfants ont été exclusivement allaités au sein de la naissance à l'âge de quatre mois. Ces enfants se sont avérés ne pas avoir été contaminés par leur mère pour le VIH, le diagnostic d'absence d'infection étant porté sur l'existence d'une PCR ADN négative à l'âge de six mois et d'une sérologie négative à l'âge de 18 mois. Ils ont présenté tous les trois des manifestations neurologiques modérées et les observations détaillées sont rapportées ici (tableaux I & II).

Tableau I.

Traitement antirétroviral par zidovudine, reçu par les mères infectées par le VIH-1, des trois enfants non infectés ayant une mitochondriopathie possible. Abidjan, 1997-1999.

Antiretroviral treatment by zidovudine administered to the HIV-infected mothers of the three uninfected children having a possible mitochondriopathy. Abidjan, 1997-1999.

| | norme | cas 1 | cas 2 | cas 3 |
|---------------------|--------------------------|-------|-------|-------|
| traitement maternel | Protocole DITRAME | | | |
| prépartum | 300 mg x 2/j | oui | oui | oui |
| début (SA) | 36-38 | 36 | 37 | 36 |
| durée (jours) | 28 j | 21 j | 21 j | 30 j |
| intra-partum | 600 mg | oui | oui | oui |
| post-partum | 300 mg x 2 / j (7 jours) | oui | oui | oui |

NB : SA : semaines d'aménorrhée

Tableau II.

Croissance des enfants non infectés et exposés à la zidovudine ayant une mitochondriopathie possible - Abidjan, 1996-1997

Growth of uninfected children and exposed to zidovudine having a possible mitochondriopathy. Abidjan, 1996-1997.

| indicateur | | temps | | | | | |
|------------------------|-----------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|
| | | cas 1 | | cas 2 | | cas 3 | |
| | | valeur | Z-score | valeur | Z-score | valeur | Z-score |
| poids* (kg) | naissance | 3,689 | 1,26 | 2,500 | -1,87 | 2,760 | -1,24 |
| | M6 | 6,500 | -0,81 | 7,200 | -0,66 | 6,850 | -1,02 |
| | M9 | 6,500 | -2,13 | 7,900 | -2,77 | 7,750 | -1,48 |
| | M12 | 7,000 | -2,41 | 8,800 | -1,33 | 10,000 | -0,15 |
| | M24 | 12,000 | 0,14 | 10,100 | -1,99 | 9,000 | -2,97 |
| taille** (cm) | naissance | 50 | 0,06 | 47 | -1,52 | 46 | -1,96 |
| | M6 | 67 | 0,40 | 66 | -0,68 | 62 | -2,17 |
| | M9 | 70 | -0,16 | 70 | -0,88 | 66 | -2,40 |
| | M12 | 70 | -1,52 | 75 | -0,40 | 76 | -0,03 |
| | M24 | 84 | -0,15 | 80 | -1,76 | 83 | -0,81 |
| périmètre crânien (cm) | naissance | 33 | | 30 | | 31 | |
| | M6 | 43 | | 47 | | 43 | |
| | M9 | 43 | | 48 | | 48 | |
| | M12 | 44 | | 48 | | 45 | |
| | M24 | 48 | | 49 | | 48i | |

* : Z-score du poids pour l'âge

** : Z-score de la taille pour l'âge

Observations

Cas n° 1 : L'enfant S.E. de sexe féminin née le 14/04/97

Sa mère était âgée de 43 ans, avait eu neuf grossesses et neuf accou-

chements par voie basse. La mère avait reçu de la ZDV selon le protocole, le traitement *pre-partum* ayant duré 21 jours (tableau I). Née à 38 semaines d'aménorrhée, le poids était de 3689 g, la taille de 50 cm, le périmètre crânien de 33 cm et la cotation d'Apgar de 10, à une et cinq minutes. L'examen neurologique et morphologique était normal à la naissance. La farine a été introduite à l'âge de quatre mois, à raison de deux bouillies épaisses par jour et un jus de fruit. Le sevrage complet a été réalisé à sept mois. Sur le plan de la croissance, une stagnation pondérale (tableau II) et un retard psychomoteur étaient installés dès six mois et se sont prolongés jusqu'à neuf mois, âge auquel l'enfant tenait à peine la tête, ne s'asseyait pas tout seul, était apathique, et ne prononçait que très rarement des monosyllabes. A l'examen, l'enfant présentait alors un tableau de malnutrition de type marasme avec retard psycho-moteur et une anémie clinique. Le bilan complémentaire, pratiqué à l'âge d'un an, a permis de conclure à un marasme par insuffisance d'apport nutritionnel ayant débuté après le sevrage (protidémie normale à 72 g/litres, anémie hypochrome microcytaire avec un taux d'hémoglobine à 7,9 g/dl). Ainsi, une réhabilitation nutritionnelle a été entreprise avec une supplémentation en multivitamines et en fer. A l'âge de 15 mois, l'enfant a présenté des convulsions généralisées tonico-cloniques de brève durée (trois minutes) dans un contexte de fièvre (rhinopharyngite et paludisme confirmé par une goutte épaisse positive). Après administration de diazépam et traitement symptomatique de la fièvre, les convulsions ont cédé. Mais leur répétition (une fois par mois) dans ce contexte de retard psycho-moteur a conduit à un deuxième bilan effectué à l'âge de 18 mois. Celui-ci comportait un électroencéphalogramme qui a objectivé la présence au niveau du tracé des grapho-éléments irritatifs diffus évoquant une épilepsie. Le fond d'œil et les examens cytologique, bactériologique et biochimique du liquide céphalo-rachidien (LCR) étaient normaux. Les lipases (49 UI/l), l'amylase (69 UI/l), les transaminases (GO 39 UI/l, GP 10 UI/l) étaient dans les limites de la normale. Par contre, le taux de lactates mesuré à trois reprises à l'âge de 23 mois restait élevé : 2,29 mmol/l, 2,25 mmol/l et 4,53 mmol/l (taux normal < 2,2 mmol/l) (tableau III). Un traitement complémentaire par Depakine® 30 mg/kg a été entrepris dès l'âge de 15 mois. L'évolution a été satisfaisante. A deux ans, le développement staturo-pondéral et psycho-moteur était quasi-normal pour l'âge.

Tableau III.

Taux de lactate des trois enfants non infectés ayant une mitochondriopathie possible, Abidjan, 1997-1999.

Lactates rates of the three uninfected children having a possible mitochondriopathy. Abidjan, 1997-1999.

| âge de dosage | cas 1 | cas 2 | cas 3 |
|---------------|---|-------------|----------------------------|
| 18 mois | | | 1,95 mmol/l 4,41 mmol/l |
| 20 mois | | 2,22 mmol/l | |
| 23 mois | 2,29 mmol/l 2,25 mmol/l 4,53 mmol/l | | |

Cas n° 2 : L'enfant K.J. de sexe masculin, né le 17/06/98.

Sa mère était âgée de 24 ans, primigeste. Le traitement par ZDV était conforme au protocole (tableau I). Elle a donné naissance, à 40 semaines, par voie basse, à un nouveau-né hypotrophique, pesant 2 500 g, pour une taille de 47 cm et un périmètre crânien de 30 cm. La cotation d'Apgar était de 9 à la naissance. L'examen neurologique et morphologique était normal. L'enfant était allaité au sein jusqu'à l'âge de cinq mois, âge auquel la farine a été introduite. Le sevrage complet a eu lieu à six mois et 10 jours. Le développement psycho-moteur était normal jusqu'à l'âge de six mois (marche à quatre pattes, mobilité manuelle normale, imitation de certains mouvements). Par contre, le périmètre crânien était excessif à 6 mois : 47 cm (normal = 43 cm) et le développement staturo-pondéral anormal (tableau II).

A l'examen clinique, on notait un aspect des yeux en coucher de soleil et une fontanelle antérieure large. Cet aspect faisait penser à

une hydrocéphalie mais l'échographie transfontanellaire effectuée à deux reprises était normale. A l'âge de 12 mois, on notait un retard psycho-moteur. La station assise était normale. Il y avait une hypotonie axiale et une régression de la marche à quatre pattes. Devant cette macrocéphalie et ce retard psychomoteur, le bilan avait montré des sérologies syphilitiques (VDRL / TPHA), rubéole et toxoplasmose négatives ; le dosage des transaminases (GO : 56 UI/l, GP : 27 UI/l), des amylases (27 UI/l), des lipases (47 UI/l) étaient dans les limites de la normale. Le dosage des lactates dans le sérum à l'âge de 20 mois avait montré un taux de 2,22 mmol/l, à la limite de la normale (tableau III). Le scanner cranio-cérébral avait montré une atrophie corticale parenchymateuse diffuse. L'évolution après rééducation fonctionnelle était favorable. A 15 mois, l'enfant a débuté la marche seul, exécuté quelques ordres et dit quelques mots.

Cas n° 3 : L'enfant B.M. de sexe masculin, né le 14/08/98

La mère a eu trois grossesses et trois accouchements par voie basse. Le traitement *pre-partum* par ZDV a duré 30 jours (tableau I). L'accouchement avait eu lieu par voie basse, à 39 semaines. Le poids de naissance était de 2 760 g, la taille de 46 cm, le périmètre crânien de 31 cm et la cotation d'Appgar de 9 à la naissance. La farine était introduite dès l'âge de quatre mois. Le sevrage complet a eu lieu à neuf mois. La croissance staturale-pondérale (tableau II) et psycho-motrice était satisfaisante jusqu'à l'âge de 13 mois, l'enfant marchait seul à 11 mois, son développement social était correct. A l'âge de 13 mois, on notait des convulsions répétées de cinq minutes, généralisées, suivies deux mois plus tard d'une régression des acquisitions psychomotrices. A 15 mois, l'enfant présentait une hypotonie cervicale et axiale, une hypertonie des membres, une perte de la station assise et de la marche, même à quatre pattes. L'âge neurologique était estimé à quatre mois, Le bilan étiologique de cette régression psychomotrice avait montré un liquide céphalo-rachidien normal sur le plan macroscopique, bactériologique, cytologique et biochimique, une élévation du taux de lactates dans le sérum après deux dosages à l'âge de 18 mois : 1,95 mmol/l puis 4,41 mmol/l (tableau III). Les transaminases (GO : 39 UI/l, GP : 10 UI/l), les lipases (49 UI/l), les amylases (69 UI/l) étaient normales. Le scanner cranio-cérébral avait mis en évidence une atrophie cérébrale diffuse. L'évolution était marquée par une reprise de la croissance. A 20 mois, le poids était de 9 000 g, la taille de 83 cm. Après la rééducation fonctionnelle, on notait une reprise de la station assise et de la marche à quatre pattes dès l'âge de 22 mois. A 24 mois, l'enfant marche seul, court et sait construire de courtes phrases. A l'âge de trois ans, l'enfant a un développement staturale-pondéral et psychomoteur normal.

Commentaires

Nous avons rapporté pour la première fois dans la littérature trois observations de pathologie neurologique chez des enfants africains exposés en *peri-partum* à la ZDV en traitement maternel de réduction de la transmission mère enfant du VIH à Abidjan, Côte d'Ivoire. Ces cas survenus chez des enfants non infectés pourraient faire suspecter une mitochondriopathie. Ils ont été cliniquement sévères mais résolutifs. Ils ont été dépistés puis explorés dans le cadre du suivi d'un essai clinique ayant enrôlé 421 enfants sur ce site (6). La ZDV traverse la barrière placentaire, induisant des concentrations dans le sang du cordon comparables à celles observées dans le sang maternel au moment de l'accouchement (1). Du fait d'une inhibition de la gamma ADN polymérase mitochondriale, la ZDV peut avoir une toxicité vis-à-vis des cellules musculaires et nerveuses (4). On a pu observer une déplétion importante en ADN mitochondrial chez les sujets atteints de myopathie associée à la ZDV (4). Il existe désormais un modèle animal qui a permis de démontrer chez

le singe l'existence d'anomalies de structure et de fonction des mitochondries avec une relation effet-dose par la ZDV (8). Le diagnostic de mitochondriopathie est délicat, l'élévation des lactates et les perturbations du cycle lactate-pyruvate ne sont pas toujours retrouvées (3). La biopsie musculaire peut être négative et souvent le diagnostic reste au stade de suspicion. Dans les trois cas de notre étude, l'atteinte neurologique a été incontestable bien qu'elle puisse également faire penser à une anomalie héréditaire du métabolisme intermédiaire telle que l'hyperlactacidémie primitive par déficit du carrefour du pyruvate ou le syndrome de Leigh dans le premier cas, une mucopolysaccharidose dans le deuxième cas, une aminoacidopathie ou une neuropathie dans le troisième ou encore des séquelles neurologiques de retard de croissance intra-utérin dans les deux derniers cas. On a remarqué dans les trois cas une évolution modérée du taux de lactates. Des examens complémentaires plus approfondis, tels que l'IRM cérébrale et la biopsie musculaire, et permettant de conforter le diagnostic différentiel auraient été nécessaires, mais n'ont pas été possibles à Abidjan. L'évolution favorable à moyen terme de ces trois enfants non infectés et exposés à la prophylaxie maternelle par la ZDV nous a fait penser à des formes modérées de mitochondriopathie et a permis d'évoquer ce diagnostic comme possible.

Même si le récent rapport de LIPSHULTZ sur les anomalies cardiaques chez les enfants exposés à la ZDV dans le *peri-partum* est rassurant (12), les différentes études visant à réduire la transmission mère-enfant de l'infection par le VIH doivent jouer un rôle d'observatoire sur les effets indésirables potentiels à court et moyen terme des antirétroviraux (2, 5, 9). Ces observations devraient être colligées dans le cadre de la pharmacovigilance (13, 14), ce qui est difficile en Afrique.

Dans l'essai DITRAME ANRS 049a, la réduction du nombre d'enfants infectés par le VIH était de 38 % à l'âge de six mois dans le groupe des mères ayant reçu de la ZDV par rapport à celles ayant reçu du placebo, soit 17 cas d'infection évités dès l'âge de trois mois parmi 192 enfants exposés à la ZDV à Abidjan et Bobo Dioulasso (6, 15).

Conclusion

Dans l'immédiat, il ne fait aucun doute que les bénéfices attendus par la prévention de la transmission mère-enfant par les antirétroviraux dans les pays en développement dépassent très largement les éventuels risques induits par de telles interventions et ne remettent pas en question leur intérêt de santé publique (16) alors que des programmes à large échelle sont mis en place (10). La récente recommandation de l'Organisation mondiale de la santé en faveur d'une large utilisation des antirétroviraux pour la réduction de la transmission mère-enfant du VIH dans les pays en développement est donc, de ce point de vue, tout à fait légitime (16).

Remerciements

Cette étude a été financée en partie par l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) dans le cadre de l'Action coordonnée n°12 (AC12), avec le Ministère français des affaires étrangères et le Ministère de la santé ivoirien (Programme PACCI).

Références bibliographiques

1. BHADRAKOM C, SIMONDS RJ, MEI JV ASAVAPIRIYANONT S, SANGTAWEEESIN V *et al.* - Oral zidovudine during labor to prevent perinatal HIV transmission, Bangkok: tolerance and

- zidovudine concentration in cord blood. *AIDS*, 2000, **14**, 509-519.
2. BLANCHE S – *Mitochondrial toxicity resulting from the treatment of pregnant women and infants*. Abstract No 48, CROL, 2004.
 3. BLANCHE S, TARDIEU M, RUSTIN P, SLAMA A, BARRET B, et al. - Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues, *Lancet*, 1999, **354**, 1084-1089.
 4. BRINKMAN K, TER HOFSTEDE HJM, BURGER MD, SMEITING JAM & KOOPMANS PP - Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*, 1998, **12**, 1735-1744.
 5. CULNANE M, FOWLER MG, LEE SS, MCSHERRY G, BRADY M et al. - Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women, *JAMA*, 1999, **281**, 151-157.
 6. DABIS F, MSELLATI P, MEDA N, WELFFENS-EKRA C, YOU B et al. - Six month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet*, 1999, **353**, 786-792.
 7. DOMINGUEZ K, BERTOLLI J, FOWLER M, PETERS V, ORTIZ I et al. - Lack of definitive severe mitochondrial signs and symptoms among deceased HIV-uninfected and HIV-indeterminate children < or = 5 years of age, Pediatric Spectrum of HIV Disease project (PSD), USA. *Ann NY Acad Sci*, 2000, **918**, 236-246.
 8. GERSCHENSON M, ERHART SW, PAIK CY, ST CLAIRE MC, NAGASHIMA K et al. - Fetal mitochondrial heart and skeletal muscle damage in *Erythrocebus patas* monkeys exposed in utero to 3'azido-3'-deoxythymidine. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2000, **16**, 635-644.
 9. HANSON IC, ANTONELLI TA, SPERLING RS, OLESKE JM, COOPER E et al. - Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal / neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999, **20**, 463-467.
 10. KANSHANA S, THEWANDA D, TEERARATKUL A, LIMPAKARNJANARAT K, AMORNWICHET P et al. - Implementing short-course zidovudine to reduce mother-infant HIV transmission in a large pilot program in Thailand. *AIDS*, 2000, **14**, 1617-1623.
 11. LANGE J, STELLATO R & BRINKMAN K - *Review of neurological adverse events in relation to mitochondrial dysfunction in the prevention of mother to child transmission of HIV: PETRA Study*. Second conference on global strategies for the prevention of VIH transmission from mothers to infants, Montreal, Canada: September 1999. Abstract 250.
 12. LIPSHULTZ, SE, EASLEY, KA, ORAV, EJ, KAPLAN S, STARC TJ et al. - Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 759-766.
 13. MOFENSON LM - Perinatal exposure to zidovudine. Benefits and Risks. *New Engl J Med*, 2000, **343**, 759-766.
 14. MORRIS AA & CARR A - HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria? *Lancet*, 1999, **354**, 1046-1047.
 15. MSELLATI P, HINGST G, KABA F, VIHO I, WELFFENS-EKRA C & DABIS F - Operational issues in preventing mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1988-99. *Bull World Health Organ*, 2001, **79**, 641-647.
 16. ORG MOND SANTÉ - *Nouvelles données concernant la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant et leurs implications politiques*. Consultation technique OMS au nom de l'Equipe Spéciale InterAgences ONUSIDA/ UNICEF/FNUAP/OMS sur la transmission mère-enfant du VIH, Genève, 11-13 octobre 2000. URL : at: http://www.who.int/reproductive-health/pages_resources/listing_RTIs_STIs.htm.