



**Prévention de la transmission du VIH
par l'allaitement maternel
à Abidjan en Côte d'Ivoire**

Le projet ANRS 1201/1202 Ditrane Plus

1. INTRODUCTION

La transmission mère-enfant du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est devenue un événement rare dans les pays les plus économiquement favorisés. Alors que le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant était estimé à 15% en 1994 en Europe, cette proportion y est actuellement inférieure à 1% du fait de l'efficacité des interventions prophylactiques mises en œuvre (*European collaborative study 2005*). De nos jours, seuls quelques centaines d'enfants sont verticalement infectés par le VIH chaque année en Europe et aux Etats Unis, ce qui correspondrait à moins d'un cas d'infection par jour (*Hamers 2004*). Ainsi, seuls 44 cas de SIDA acquis verticalement chez des enfants de moins de un an ont été répertoriés en 2004 en Europe de l'Ouest (*EuroHIV 2005*).

En revanche, le VIH est actuellement la principale cause de mortalité infantile en Afrique (*Marston 2005*). En effet, 1700 enfants sont infectés chaque jour par le VIH sur ce continent, en grande majorité du fait de la transmission mère-enfant (*UNAIDS 2004*). En l'absence de prise en charge adaptée, plus de la moitié de ces enfants meurent avant d'avoir atteint l'âge de deux ans (*Newell 2004b*).

Face à ce constat, nous pouvons soulever les interrogations suivantes. Comment expliquer un tel contraste entre cette situation contrôlée en Europe et celle plus tragique en Afrique ? Quels est le risque de transmission mère-enfant du VIH, quelle est son évolution et quels en sont les déterminants ? Quelle est plus spécifiquement la place de la transmission du VIH par l'allaitement maternel dans l'explication de ce phénomène ? Quelles interventions sont envisageables pour réduire la transmission mère-enfant du VIH en Afrique ? Comment peut-on les évaluer dans leur contexte ? Quels obstacles s'opposent à la mise en œuvre opérationnelle de ces interventions ? Comment peut-on guider les recommandations de santé publique sur cette thématique ? Ces questions font l'objet de mon doctorat.

Nous présenterons dans une première partie les défis soulevés par la prévention de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique. Cette partie sera l'occasion de détailler l'importance du rôle de l'allaitement maternel dans ce risque de transmission dans le contexte africain. Nous présenterons par ailleurs les problématiques de recherche autour de l'évaluation des interventions destinées à prévenir la transmission mère-enfant du VIH en Afrique.

Nous décrirons dans une deuxième partie le cadre dans lequel se sont déroulés les travaux de recherche présentés dans cette thèse : l'étude de cohorte Ditrane Plus, conduite à Abidjan en Côte d'Ivoire entre 2001 et 2005. Nous présenterons également dans cette partie la méthodologie que nous avons employée pour évaluer les interventions de prévention de la transmission mère-enfant proposées dans le cadre de cette étude.

Nous présenterons dans une troisième partie les résultats de l'évaluation des principaux critères de jugement de cette étude. Les travaux ayant été publiés ou étant acceptés pour publication seront présentés tels quels, sous forme de publication originale, puis certains de leurs aspects seront approfondis.

Le dernière partie sera consacrée à la synthèse de nos principaux résultats et à la discussion des intérêts et limites de nos travaux. Nous nous intéresserons par ailleurs aux implications en terme de santé publique de nos résultats. Enfin, nous présenterons nos perspectives de recherche sur la thématique de la prévention de la transmission du VIH en Afrique.

2. POSITION DU PROBLEME

Les défis soulevés par la transmission
mère-enfant du VIH en Afrique

2.1. La vulnérabilité des femmes en Afrique face à l'épidémie de VIH/SIDA et leur fécondité élevée posent les jalons d'un problème de santé publique

2.1.1. Les femmes, une cible privilégiée de l'infection par le VIH en Afrique

L'Afrique sub-saharienne concentrait à la fin de l'année 2004 plus des deux tiers des 40 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde, alors que cette région représentait à peine un dixième de la population mondiale (*UNAIDS 2004*). Depuis plus de vingt ans, l'Afrique est le continent le plus touché par la pandémie du VIH/SIDA du fait des particularités de l'épidémie, de systèmes de santé défaillants, d'un accès limité aux soins et de l'absence de couverture sociale universelle. Les systèmes économiques perturbés de ces pays contribuent à accentuer ce phénomène mais leur état est également aggravé par la pandémie elle-même (*Ainsworth 2000*).

Le VIH se transmet de manière prédominante par voie hétérosexuelle en Afrique (*Schmid 2004*). La femme est la cible privilégiée de cette transmission sexuelle, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord d'un point de vue biologique, le risque de transmission du VIH lors des rapports sexuels est plus élevé dans le sens homme-femme que l'inverse (*Nicolosi 1994; Royce 1997*). Ce risque de transmission est de surcroît favorisé par la présence d'infections sexuellement transmissibles, en particulier ulcéraives (*Cohen 2004*). Il a par ailleurs été récemment mis en évidence que le risque d'acquisition du VIH chez les femmes était plus élevé pendant la grossesse ou dans le post-partum immédiat (*Gray 2005*), l'implication de ceci étant cruciale en Afrique, puisque nous verrons plus loin que la fécondité des femmes y est particulièrement élevée.

Les raisons de la vulnérabilité des femmes vis-à-vis de l'infection par le VIH sont également sociales. Les inégalités au sein des relations du couple en Afrique en constituent un facteur important. Les hommes ont en effet un rôle dominant dans les relations sexuelles en choisissant le moment de l'acte et le port ou non du préservatif (*Van der Straten 1995*). La femme en Afrique a par ailleurs un devoir de procréation, difficilement compatible avec l'utilisation d'un préservatif (*Allen 2003*). Les femmes africaines sont ainsi soumises au risque d'être infectée par le VIH par leur partenaire habituel (*Carael 1988*). A cette faiblesse de négociation des relations sexuelles s'ajoute souvent une situation de dépendance économique, une méconnaissance ou une insuffisance voire une inexistence de droits juridiques, mais également les violences conjugales et le rejet social. Enfin, l'instabilité politique et les guerres entretiennent le risque pour les femmes d'être infectées par le VIH, en favorisant les

déplacements de population, les agressions sexuelles, et la dépendance économique. Ainsi, les relations sexuelles en Afrique sont fréquemment l'occasion de prises de risque très inégales entre hommes et femmes : d'un côté les hommes sont relativement libres de leurs relations sexuelles, et prennent des risques en terme d'infection par le VIH, mais peuvent adopter le préservatif s'ils le désirent ; d'un autre côté, les femmes ont peu ou pas de moyens de se protéger d'une éventuelle infection, soit parce qu'elles ne perçoivent pas le risque ou parce qu'elles ne peuvent exiger le port du préservatif (*Welffens-Ekra 2001; Leroy 2004a*).

Il résulte de la vulnérabilité des femmes vis-à-vis de l'infection par le VIH que la proportion de femmes infectées est supérieure à celle des hommes en Afrique, tout particulièrement chez les femmes en âge de procréer (*Buve 2001; Glynn 2001*). Au total, les femmes représentaient 57% des adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-saharienne à la fin de l'année 2004. Cette vulnérabilité des femmes est d'autant plus marquée que les individus sont jeunes. Il était ainsi estimé en 2004 que 2% des jeunes hommes âgés de 15 à 24 ans vivant en Afrique étaient infectés par le VIH, tandis que 7% des jeunes filles du même âge l'étaient (*UNAIDS 2004*).

Les femmes enceintes sont ainsi particulièrement touchées par cette épidémie en Afrique. Des données de surveillance collectées dans plus de 300 cliniques anténatales de 22 pays d'Afrique sub-saharienne ont récemment été présentées, et mettent en évidence de grandes disparités à l'échelle de ce continent (*Asamoah-Odei 2004*). En 2002, la prévalence médiane d'infection par la VIH chez les femmes enceintes variait de 4% (intervalle interquartiles (IQR): 3-6) pour les pays d'Afrique de l'Ouest, à 24% (IQR : 16-29) dans les pays situés au sud de l'Afrique. En Afrique de l'Ouest, la prévalence la plus élevée (10%) a été rapportée en Côte d'Ivoire en 2002.

2.1.2. *La fécondité des femmes est élevée en Afrique*

En général, la sexualité est fortement indissociable de la notion de procréation en Afrique (*Welffens-Ekra 2001*). Le fait d'avoir des enfants est une obligation sociale pour les femmes africaines. La fécondité en Afrique est ainsi parmi les plus élevées du monde, autour de six enfants par femme, même si on note une tendance à la baisse depuis les vingt dernières années (*Bambra 1999*).

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que l'infection par le VIH chez la femme entraînait une réduction relative de la fécondité, due à une moindre fécondabilité et à

une augmentation des fausses couches, après ajustement sur les facteurs comportementaux (*Desgrées du Loû 1999*). L'épidémie de VIH/SIDA engendre ainsi une réduction de la fécondité dans les pays africains, mais cela tient plus aux retentissements physiologiques de l'infection par le VIH sur la santé des hommes et des femmes, et à l'adoption de comportements de protections vis-à-vis de ce virus, qu'à des véritables choix de la part des personnes infectées (*Desgrées du Loû 2004*). Cependant, ce retentissement du VIH sur la fécondité peut être considéré comme marginal à l'échelle des populations, en raison de l'importance de la fécondité en Afrique (*Lewis 2004*).

Nous avons ainsi pu voir dans ce premier chapitre que les femmes en Afrique étaient plus vulnérables que les hommes face à l'épidémie de VIH/SIDA. Ceci a un impact direct sur la santé de ces femmes et pose déjà en soi un problème de santé publique. Cette situation est d'autant plus dramatique que ces femmes ne connaissent généralement pas leur statut vis-à-vis de l'infection par le VIH (*Dabis 2002*). Les conséquences de l'infection par le VIH de la mère sont également désastreuses sur la santé des enfants. Se pose d'une part le problème des orphelins de cette épidémie : quelques 3,8 millions d'enfants africains âgés de moins de 15 ans ont perdu un ou leurs deux parents du fait du VIH/SIDA depuis 2000 (*UNICEF 2004*). D'autre part, les conséquences de l'infection par le VIH chez les jeunes femmes en âge de procréer sont, outre le risque de transmission au conjoint lorsqu'il n'est pas à l'origine de l'infection, le risque de transmission mère-enfant. Ce risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant est d'autant plus important que la fécondité est élevée des femmes en Afrique. Quel est le risque de transmission mère-enfant du VIH et quels en sont ses déterminants ?

2.2. Transmission mère-enfant du VIH et rôle de l'allaitement maternel

Historiquement, il fut estimé que le risque de transmission mère-enfant du VIH de type 1 était de environ 15% dans des populations européennes et de 30% dans des populations africaines, et ce en l'absence de toute intervention spécifiquement dirigée contre ce risque (*Msellati 1995*). Les raisons pour expliquer cette différence sont multiples, mais la pratique quasi-universelle de l'allaitement maternel en Afrique en est sans doute la plus importante. En effet, à l'inverse des populations européennes, l'allaitement maternel est très souvent mis en œuvre en Afrique (*Lauer 2004*).

Il a par ailleurs été mis en évidence que la transmission mère-enfant du VIH de type 2 est négligeable (*De Cock 1994; Ekpini 1997*). Par la suite, nous nous intéresserons donc uniquement à la transmission mère-enfant du VIH de type 1, dénommé ici VIH.

2.2.1. Les différentes modalités de la transmission mère-enfant du VIH

La transmission mère-enfant du VIH peut survenir pendant la grossesse (in utero), au moment de l'accouchement (intra partum) ou pendant la période postnatale du fait de la pratique d'un allaitement maternel. Les taux de transmission et les parts attribuables d'acquisition du VIH par transmission mère-enfant pour chacune de ces trois modalités sont détaillés dans le tableau 1, pour des populations allaitantes et des populations où l'allaitement maternel n'est pas pratiqué.

Tableau 1. Estimation du risque de transmission mère-enfant du VIH en fonction du moment de l'infection, en l'absence de toute intervention préventive, adapté de (*De Cock 2000*).

Moment de la transmission	Allaitement maternel non pratiqué		Allaitement maternel pratiqué	
	Taux de transmission (%)	Part attribuable	Taux de transmission (%)	Part attribuable
In utero	5-10	1/3	5-10	1/5
Intra partum	10-20	2/3	10-20	2/5
Post partum	-	-	10-20	2/5
Total	15-30	1	25-50	1

Ces estimations reposent sur les travaux de Rouzioux et al. qui ont permis de déterminer la part attribuable des transmissions in utero et intra partum dans des populations non allaitantes (*Rouzioux 1995*). La part attribuable à l'allaitement maternel de la transmission mère-enfant a été déterminée au Kenya dans le cadre d'un essai clinique randomisé sur les pratiques d'alimentation infantile où un groupe de femmes allaitaient, et les autres ne pratiquaient pas d'allaitement maternel (*Nduati 2000*). Nous reviendrons plus en détail sur cet essai particulièrement important dans les paragraphes et chapitres suivants.

Les valeurs présentées dans le tableau 1 se rapportent à un contexte théorique où aucune intervention visant à réduire la transmission mère-enfant du VIH n'est mise en œuvre. Par

ailleurs, les différents taux de transmission rapportés dépendent de plusieurs facteurs incluant par exemple la durée de l'allaitement maternel pour la transmission postnatale, ce qui explique l'amplitude importante de ces taux. A cela s'ajoute une incertitude sur le moment exact de l'infection par le VIH chez l'enfant. Le diagnostic pédiatrique précoce de l'infection par le VIH est en effet rendu difficile à la fois par la persistance des anticorps maternels chez l'enfant pendant au moins 15 mois, et par l'existence d'une période pendant laquelle il est difficile de distinguer si l'enfant a été infecté lors de l'accouchement ou très précocement en postnatal du fait de la pratique d'un allaitement maternel. Le diagnostic d'infection pédiatrique par le VIH est aujourd'hui posé sur la base d'une technique virologique d'amplification du génome du virus appelée PCR (Polymerase Chain Reaction) ou amplification en chaîne par polymérisation (*Rouet 2001*). Ce test virologique est réalisé sur des prélèvements sanguins collectés chez l'enfant idéalement à deux jours de vie (J2), entre quatre et six semaines de vie (S4/S6), puis au-delà de cette période. Il est ensuite communément admis (*Rouzioux 1995; Alioum 2003*) qu'un enfant dont le test diagnostique est positif à J2 puis confirmé sur les tests subséquents aura été infecté in utero. Un enfant dont le test est négatif à J2, puis positif à S4/S6 et sur les tests suivants aura été infecté en intra partum. Les enfants infectés en postnatal ayant alors des tests diagnostics négatifs à J2 et S4/S6, puis positifs sur les prélèvements suivants.

En dépit de ces incertitudes, on peut estimer que dans un contexte où l'allaitement maternel est mis en œuvre, environ un cinquième des infections pédiatriques par le VIH surviendrait in utero. Une étude a récemment mis en évidence qu'en l'absence de toute complication obstétricale et avant le début du travail, le liquide amniotique est exempt de VIH, ce qui signifierait que ces infections in utero surviendraient principalement en fin de grossesse (*Mohlala 2005*). En revanche, la transmission du VIH pourrait être favorisée dès le début des contractions par des micro-transfusions transplacentaires du sang maternel dans la circulation sanguine du fœtus. Par ailleurs, le liquide amniotique pourrait être infecté par les sécrétions cervico-vaginales après la rupture des membranes. L'infection par le VIH en peripartum serait alors responsable d'environ deux cinquièmes des cas de transmission, principalement du fait de l'ingestion de particules virales par le nouveau-né lors de son passage dans la filière génitale.

2.2.2. *Le rôle de l'allaitement maternel dans le risque de transmission mère-enfant du VIH*

La part relative de la transmission postnatale dans le risque global de transmission mère-enfant est importante en Afrique où l'allaitement maternel est largement pratiqué. L'existence de cette voie de transmission est identifiée depuis 1991 en Afrique (*Van de Perre 1991*), mais son risque n'est mesuré précisément que depuis 2000. En effet, l'essai clinique conduit au Kenya et randomisé sur la modalité d'alimentation infantile a mis en évidence une probabilité à deux ans d'infection par le VIH de 37% chez les enfants du bras allaitement maternel et de 20% chez ceux du bras alimentation artificielle (*Nduati 2000*). La pratique d'un allaitement maternel était ainsi responsable de 44% des cas d'infection pédiatriques chez les enfants allaités. Une étude regroupant les données issues de neuf essais cliniques conduits en Afrique a récemment mis en évidence que le risque de transmission postnatale était de 8,9 pour 100 enfant-années d'allaitement (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004*). Il fut par ailleurs souligné que, pour un enfant, la probabilité d'infection par le VIH par litre de lait maternel ingéré était semblable à la probabilité d'être infecté par le VIH au cours d'un acte hétérosexuel non protégé chez un adulte (*Richardson 2003*).

Ce risque de transmission du VIH en postnatal est d'autant plus problématique qu'il perdure tant que l'allaitement maternel est pratiqué (*Leroy 1998; Leroy 2003; Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004; John-Stewart 2004*). Or, l'allaitement maternel est non seulement une pratique très courante en Afrique, mais il est souvent prolongé au-delà de la première année de vie. Ainsi, par exemple, plus de 90% des enfants sont encore allaités à l'âge de 15 mois au Burkina Faso (*Leroy 2003*). Il en résulte alors un risque cumulatif élevé à la fin de l'exposition. Enfin, il fut récemment mis en évidence dans une méta-analyse que le risque de transmission postnatale du VIH était constant tout au long de la période d'allaitement (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004*).

2.3. **Les déterminants de la transmission mère-enfant du VIH**

2.3.1. *Facteurs associés autour de l'accouchement*

La transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement est associée à l'état de santé de la femme enceinte, les femmes les plus atteintes par l'infection par le VIH étant aussi celles qui transmettent le plus le virus à leur enfant en peri-partum. Cette association a été

observée que l'on se base sur des critères cliniques en utilisant la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) ou des Centers for Diseases Control américains (CDC) ou des marqueurs immuno-virologiques tels que les CD4 en pourcentage ou en nombre absolu ou la charge virale plasmatique (*European collaborative study 2001; Dabis 2005; Leroy 2005*). La charge virale maternelle plasmatique reste un déterminant majeur de la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement, même après ajustement sur tous les autres facteurs de risque connus. Il a ainsi été mis en évidence, dans une étude conduite en Côte d'Ivoire et au Burkina-Faso auprès de femmes transmettrices et non-transmettrices, que pour chaque \log_{10} d'augmentation de la charge virale plasmatique maternelle en fin de grossesse, le risque ajusté de transmission mère-enfant du VIH était neuf fois plus élevé (*Leroy 2001*).

Des facteurs obstétricaux tels qu'une rupture prématurée des membranes ou un accouchement par voie basse comparé à une césarienne programmée augmentent également le risque de transmission verticale du VIH en peri-partum (*Dabis 1999; European collaborative study 1999a*).

D'autres facteurs tels que la prématurité ou le petit poids de naissance sont également associés à un risque accru de transmission du VIH en peri-partum, mais il est difficile de dire si ils constituent des facteurs de risque à part entière ou s'ils sont le reflet de l'effet d'une infection par le VIH acquise in utero sur le développement du fœtus (*European collaborative study 1999b*).

2.3.2. Facteurs associés pendant la période postnatale

L'état de santé de la mère est également un déterminant important dans la transmission postnatale du VIH. Une analyse rassemblant les données de deux études conduites en Afrique de l'Ouest a ainsi mis en évidence que les femmes ayant moins de 500 CD4/mm^3 étaient trois fois plus à risque de transmettre le VIH à leur enfant pendant l'allaitement que celles dont la valeur des CD4 était au dessus de ce seuil (*Leroy 2003*). Cette même étude a également souligné le rôle important de la charge virale plasmatique dans ce risque de transmission postnatale.

Par ailleurs, la charge virale dans le lait maternel est un déterminant important de la transmission postnatale, et ce indépendamment de la charge virale plasmatique (*John 2001; Rousseau 2003; Manigart 2004*). Cela serait d'ailleurs plus la charge virale cellulaire dans le lait maternel que la charge virale libre de ce compartiment qui jouerait un rôle important dans la transmission post-natale du VIH (*Rousseau 2004*). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que

plusieurs substances anti-infectieuses telles que la lactoferrine ou le Secretary Leucocyte Protease Inhibitor sont présentes physiologiquement dans le lait maternel (*Van der Strate 2001; Verani 2002*), et ont été montrées efficaces in vitro pour inhiber le VIH (*Harmsen 1995; Wahl 1997*). L'hypothèse réside dans le fait que ces molécules anti-virales auraient une plus grande influence sur les virus libres que cellulaires. Une étude a par ailleurs récemment mis en évidence qu'une concentration élevée dans le lait maternel d'une autre substance anti-virale soluble, appelée α -defensin, était associée à un risque moindre de transmission postnatale du VIH, après ajustement sur la quantité de virus libre dans le lait et sur les CD4 maternels (*Kuhn 2005c*).

La transmission du VIH par l'allaitement maternel est également associée à la santé des seins de la mère allaitante. Selon plusieurs études, la présence d'abcès mammaires ou de lésions au niveau des tétons étaient ainsi associées à un risque accru de transmission (*Ekpini 1997; John 2001; Fawzi 2002a*). Une concentration élevée de sodium dans le lait maternel, caractéristique d'une mastite clinique ou subclinique, concernait entre 11 et 16% des femmes allaitantes infectées par le VIH selon diverses études conduites en Afrique (*Semba 1999; John 2001; Willumsen 2003*). Ces mères présentant une mastite avaient significativement plus souvent une charge virale détectable dans le lait maternel, elle-même associée avec un risque plus élevé de transmission du VIH par le lait maternel (*Semba 1999; Willumsen 2003*).

D'autre part, le statut nutritionnel pourrait influencer le risque global de transmission mère-enfant du VIH et en particulier le risque de transmission postnatale, même si cette relation reste à ce jour controversée. Il fut en effet rapporté, dans une étude de cohorte conduite au Malawi, que les femmes enceintes infectées par le VIH ayant une concentration sanguine basse en vitamine A étaient significativement plus à risque de transmettre verticalement ce virus (*Semba 1994*). La même hypothèse testée cette fois aux États-Unis, dans un contexte où le statut nutritionnel des femmes enceintes infectées par le VIH était moins dégradé, a toutefois donné des résultats plus contradictoires (*Burger 1997; Greenberg 1997*). Un essai clinique randomisé conduit en Tanzanie a par la suite testé l'efficacité de suppléments en vitamine A ou en multivitamines dans la réduction de la transmission verticale du VIH. La supplémentation en multivitamines n'avait alors aucun effet sur la transmission mère-enfant du VIH mais la supplémentation en vitamine A tendait à légèrement augmenter ce risque de transmission, en particulier au cours de la période postnatale (*Fawzi 2002b*). Cette relation mériterait cependant d'être confirmée par d'autres études.

Enfin, le risque de transmission postnatale est variable suivant les pratiques d'alimentation infantile mises en œuvre. D'un point de vue quantitatif tout d'abord, nous avons

vu que ce risque est cumulatif au cours du temps : plus l'enfant est allaité longtemps, plus son risque d'être infecté en postnatal est important (*Leroy 1998*). Nous avons par ailleurs vu qu'il était constant tout au long de la période d'allaitement (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004*). D'un point de vue plus qualitatif, le type d'allaitement maternel mis en œuvre jouerait également un rôle dans ce risque de transmission postnatale. Dans une étude de cohorte conduite en Afrique du Sud, la pratique d'un allaitement maternel dit exclusif, c'est-à-dire sans introduction d'autres aliments liquides ou solides que le lait maternel, était associée à un risque moindre d'infection par le VIH à trois mois par rapport à la pratique d'un allaitement non exclusif : 15% (intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) : 10-23) contre 24%(19-30) (*Coutsoudis 1999*). Cette différence était cependant moins marquée et non significative à 15 mois : 25% (16-34) contre 35% (26-45) (*Coutsoudis 2001*). Par ailleurs, ces résultats n'étaient pas ajustés sur la charge virale maternelle, qui est pourtant un déterminant majeur de la transmission mère-enfant du VIH. Des résultats allant dans le sens d'un effet protecteur de l'allaitement maternel exclusif en matière de réduction de la transmission postnatale du VIH ont également été rapportés dans une étude conduite au Zimbabwe avec un risque de transmission à 18 mois 2,6 fois plus élevé (IC à 95% : 1,2-5,6) chez les enfants allaités de manière non exclusive pendant les trois premiers mois de vie comparés à ceux qui l'avaient été (*Iliff 2005*). La plausibilité biologique de cette hypothèse repose sur les faits suivants. La pratique d'un allaitement maternel exclusif conférerait une protection maximale aux muqueuses de l'enfant grâce aux anticorps contenus dans le lait. L'introduction de liquides ou solides additionnels contenant potentiellement des contaminants ou des bactéries pourrait alors éroder l'intégrité de la barrière muqueuse protectrice et ainsi faciliter la transmission du VIH de la mère à l'enfant (*Udall 1981; Preble 1998*). Il n'en demeure pas moins que les deux études observationnelles rapportées précédemment étaient entachées de problèmes méthodologiques qui limitaient la portée de leurs résultats. Il est tout d'abord difficile d'expliquer dans l'étude de Coutsoudis et al. comment le taux de transmission à trois mois pouvait être plus élevé chez des femmes n'ayant pas du tout allaité leur enfant (19%) que chez des mères ayant pratiqué un allaitement maternel tout au long de cette période, aussi exclusif soit-il (15%). Ce constat montre toute l'importance de l'ajustement de ces taux sur les déterminants maternels de la transmission mère-enfant du VIH. D'autre part, les méthodes de recueil des données alimentaires et donc de l'exclusivité de l'allaitement maternel n'ont été que partiellement décrites pour cette étude. Elles ont été plus clairement rapportées pour l'étude de Iliff et al., mais leur définition de l'exclusivité était discutable puisque la première introduction de liquides autres que le lait

maternel n'était pas prise en compte et ne faisait donc pas sortir l'enfant de la catégorie allaitement maternel exclusif. Pour ces deux études enfin, les enfants étaient considérés comme allaités de manière exclusive au cours des trois premiers mois de vie sur la base de seulement deux recueils des données alimentaires, l'un réalisé six semaines après l'accouchement et l'autre trois mois après. Ce faible nombre de visites ainsi que la période importante entre deux visites ont contribué à considérablement surestimer la proportion d'enfants effectivement allaités de manière exclusive, en raison du biais de mémorisation inhérent au recueil de ce type de données (*Piwoz 1995; Bland 2003*).

2.4. Interventions envisageables en Afrique pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement

Les interventions visant à réduire la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement envisageables dans le contexte africain sont essentiellement basées sur l'utilisation de molécules antirétrovirales. Une autre option telle que la césarienne programmée a démontré son efficacité, en particulier en Europe de l'Ouest (*European collaborative study 1999a*), mais n'est a priori pas envisageable de façon généralisée en Afrique du fait de l'inadaptation des structures de soins pour ce type d'intervention médicalisée. Une telle intervention y est d'autant plus difficilement envisageable qu'il a été mis en évidence que les femmes infectées par le VIH ayant subi une césarienne programmée sont plus à risque de complications dans le post-partum que les femmes non infectées par le VIH (*European HIV in obstetrics group 2004*).

2.4.1. Une efficacité des régimes courts d'antirétroviraux en constante amélioration

Depuis 1998, plusieurs essais cliniques conduits en Afrique ont mis en évidence l'efficacité de régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum dans la réduction de la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement (*Dabis 1999; Wiktor 1999; Petra study team 2002; Jackson 2003; Moodley 2003; Taha 2003*). Ces régimes reposaient sur l'utilisation de trois molécules antirétrovirales différentes : la zidovudine, la lamivudine et la névirapine, utilisées seules ou en combinaison. Les résultats de ces essais sont présentés dans le tableau 2 (page 35).

L'utilisation de la névirapine était facilitée par la nature même du régime reposant sur une seule dose donnée à la mère au début du travail puis à l'enfant à deux ou trois jours de vie. Une telle stratégie aboutissait à un taux de transmission mère-enfant de 12% à deux mois de vie (*Jackson 2003*).

La zidovudine fut donnée quotidiennement à la mère, en association ou pas avec de la lamivudine, et ce dès la 36^{ème} semaine d'aménorrhées en étant poursuivie jusqu'à une semaine post-partum, tandis que le nouveau né recevait une prophylaxie de zidovudine sous forme de sirop pendant une semaine. Estimés entre quatre et huit semaines de vie, de tels régimes permettaient d'aboutir à des taux de transmission mère-enfant du VIH autour de 15% lorsque la zidovudine était donnée seule (*Dabis 1999; Wiktor 1999*), et entre 6 et 9% lorsqu'elle était donnée en combinaison avec de la lamivudine (*Petra study team 2002; Moodley 2003*).

L'étude NVAZ conduite au Malawi s'était pour sa part intéressée aux femmes enceintes ayant été diagnostiquées trop tard vis-à-vis de leur infection par le VIH pour recevoir les composantes pre et intra partum de ces régimes (*Taha 2003*). Cette étude visait ainsi à optimiser la prophylaxie antirétrovirale néonatale en comparant deux régimes : une dose de névirapine avec ou sans zidovudine pendant sept jours. A deux mois de vie, seuls 8% des enfants non infectés par le VIH à la naissance ayant reçu de la zidovudine et une dose de névirapine étaient infectés, contre 12% de ceux qui n'avaient reçu que de la névirapine ($p=0,03$). Les taux de transmission parmi l'ensemble des enfants inclus dans cette étude, c'est-à-dire en tenant compte des infections survenues in utero, sont présentés dans le tableau 2.

Par la suite, d'autres combinaisons antirétrovirales ont été évaluées, en particulier au sein de l'étude de cohorte Ditrame Plus conduite en Côte d'Ivoire (*Dabis 2005*). Un régime court de zidovudine et de lamivudine débuté chez la mère dès la 32^{ème} semaine d'aménorrhée et poursuivi une semaine après la naissance, amplifié par une dose de névirapine au début du travail et associé à une semaine de zidovudine chez l'enfant, a ainsi permis d'aboutir à un risque résiduel de transmission de 4,7% à six semaines de vie. Cela correspond à une réduction de plus de 72% du risque de transmission en comparaison à celui des mères incluses dans l'essai Ditrame qui n'avaient reçu que de la zidovudine.

L'utilisation de régimes courts d'antirétroviraux combinant plusieurs molécules mais à la complexité limitée permet ainsi d'obtenir un taux de transmission du VIH autour de l'accouchement en dessous de 5%. Nous allons aborder dans les deux chapitres suivants la question de la tolérance de ces régimes d'antirétroviraux et le problème de l'émergence de résistances consécutives à l'administration de ces régimes.

Tableau 2. Efficacité de régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum dans la réduction de la transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement - essais cliniques conduits en Afrique

Nom de l'essai <i>Pays</i>	N	Traitement antirétroviral maternel		Traitement antirétroviral chez l'enfant	Taux de transmission (%)	p-value	Efficacité (%)
		Pre-partum	Intra-partum				
DITRAME ¹ <i>Côte d'Ivoire, Burkina Faso</i>	401	AZT Placebo	AZT Placebo	AZT Placebo	15,1 21,8	0,02	41 -
RETRO-CI ² <i>Côte d'Ivoire</i>	261	AZT Placebo	AZT Placebo	- -	12,2 21,7	0,05	37 -
PETRA ³ <i>Afrique du Sud, Ouganda, Tanzanie</i>	1501	AZT+3TC Placebo Placebo Placebo	AZT+3TC AZT+3TC AZT+3TC Placebo	AZT+3TC AZT+3TC Placebo Placebo	5,7 8,9 14,2 15,3	0,001 0,02 0,74	63 42 07 -
HIVNET 12 ⁴ <i>Ouganda</i>	633	- -	NVP AZT*	- -	11,8 20,0	-	42 -
NVAZ ⁵ <i>Malawi</i>	809	- -	- -	NVP+AZT NVP	15,3 20,9	0,03	36 -

N : nombre de couples mère-enfant analysés ; AZT : zidovudine ; AZT* : zidovudine donnée en dose unique ; NVP : névirapine ; 3TC : lamivudine

¹ Dabis 1999, ² Wiktor 1999, ³ Petra Study Team 2002, ⁴ Jackson 2003 et Moodley 2003, ⁵ Taha 2003

2.4.2. *Des régimes courts d'antirétroviraux bien tolérés chez la mère et le nouveau-né*

La tolérance biologique de ces régimes d'antirétroviraux semble acceptable, les anomalies biologiques rapportées étant rapidement réversibles tant chez la mère que chez l'enfant (*Dabis 1999; Guay 1999; Wiktor 1999; Petra study team 2002*). Il n'a pas été rapporté d'excès de mortalité néonatale chez les enfants de l'essai Ditrane exposés à la zidovudine en comparaison à ceux du groupe placebo (*Dabis 2001*). De même, la prévalence des malformations congénitales était similaire chez les enfants exposés à divers régimes antirétroviraux par rapport à ceux constituant les groupes placebo (*Dabis 1999; Petra study team 2002*).

2.4.3. *Le défi soulevé par l'émergence de résistances consécutives à l'administration de ces régimes courts d'antirétroviraux*

En revanche, des résistances virales consécutives à l'administration de ces régimes courts d'antirétroviraux ont été décrites et pourraient à terme poser un problème en réduisant l'efficacité du traitement antirétroviral futur de ces mères et de leurs enfants infectés par le VIH. Ce problème de mutations de résistances se retrouve essentiellement avec une molécule clé dans la diminution du risque de transmission mère-enfant du VIH : la névirapine en monodose, que celle-ci soit donnée seule ou en combinaison avec un autre antirétroviral, la zidovudine par exemple. Dans le contexte d'une prise en charge thérapeutique de ces mêmes femmes infectées par le VIH, le développement de résistances à la névirapine pourrait entraîner une diminution de l'efficacité des régimes contenant de la névirapine ou de l'efavirenz, deux molécules appartenant à la même classe d'antirétroviraux (les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) et étant les véritables clés de voûte des régimes de première ligne recommandés par l'OMS en Afrique (*WHO 2004*).

La prévalence de mutations de résistance à la névirapine développées suite à l'administration d'une dose de cette molécule varie selon les études et le moment où les mesures sont effectuées mais est très élevée, entre 25% et 45% tant chez la mère que chez l'enfant (*Eshleman 2001; Eshleman 2004a; Eshleman 2004b; Martinson 2004*). Des taux similaires ont pu être observés en Côte d'Ivoire et en Thaïlande dans des contextes où cette monodose de névirapine était couplée à un régime court de Zidovudine (*Chaix 2004; Jourdain 2004*).

Ceci s'explique par le fait que les qualités intrinsèques à la névirapine, la rendant si efficace en monodose pour diminuer la transmission mère-enfant du VIH, se retournent contre elle en terme de sélection de virus résistants. En effet, la demi-vie de cette molécule est particulièrement longue et elle a ainsi pu être détectée deux semaines après l'administration d'une monodose (*Muro 2005*). Si la névirapine peut ainsi contribuer à lutter contre la transmission du VIH au tout début de l'allaitement maternel, cela correspond également à une période pendant laquelle la mère et l'enfant sont exposés à une monothérapie de névirapine, propice au développement de résistances.

Afin d'éviter cela, une hypothèse a été évoquée et consiste à faire en sorte que la mère soit exposée à d'autres molécules antirétrovirales après l'accouchement, pour éviter cette période de monothérapie. Ainsi à Abidjan, des femmes infectées par le VIH ont reçu en sus de la monodose de névirapine, une bithérapie de zidovudine et de lamivudine dès le troisième trimestre de grossesse et prolongée trois jours après la naissance. Une telle stratégie a permis d'aboutir à un taux de résistance à la névirapine considérablement réduit : autour de 1% (*Chaix 2005*). Ces résultats extrêmement encourageants ont besoin d'être confirmés dans d'autres études, en particulier au sein de populations affectées par d'autres sous-types viraux.

D'une manière générale, la signification clinique de ces résistances demeure cependant importante à explorer à long terme pour mesurer l'ensemble du problème (*Bedikou 2005*).

2.4.4. *L'espoir d'un accès généralisé aux multithérapies antirétrovirales*

La mise en place récente d'initiatives internationales visant à prendre en charge et traiter les patients infectés par le VIH en Afrique a changé la donne en ce qui concerne les interventions antirétrovirales visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH. L'OMS recommande en effet depuis 2004 que, comme en Europe ou aux Etats-Unis, les femmes enceintes infectées par le VIH en Afrique soient traitées par antirétroviraux lorsqu'elles en ont besoin pour leur propre santé (*WHO 2004*). Il convient donc de mettre en œuvre des stratégies modulées selon l'état d'avancement de la maladie chez la mère. Idéalement, les 10 à 20% de femmes enceintes infectées par le VIH les plus immunodéprimées et donc éligibles pour une multithérapie antirétrovirale hautement active (HAART) devront donc avoir accès à cette intervention afin d'améliorer leur état de santé, mais également pour limiter le risque de transmission du VIH à leur enfant. Les autres, moins affectées par la maladie, recevront un régime court, sûr et simple d'antirétroviraux destiné à prévenir la transmission mère-enfant de ce virus. La tolérance et l'efficacité sur le terrain de cette stratégie modulée sont en cours

d'évaluation au sein de plusieurs programmes opérationnels en Afrique. Les résultats préliminaires de ces études sont encourageants (*Tonwe-Gold 2005; Toure 2005*) et soulignent ainsi la possibilité d'obtenir en Afrique des taux de transmission du VIH autour de l'accouchement aussi bas que ceux observés en Europe ou aux Etats-Unis grâce à des régimes antirétroviraux bien tolérés chez la mère et son enfant.

Nous avons donc vu dans ce chapitre que des régimes courts d'antirétroviraux administrés dès le troisième trimestre de grossesse étaient bien tolérés et permettaient de réduire efficacement le risque de transmission du VIH autour de l'accouchement. Ces régimes courts d'antirétroviraux permettent-ils une réduction globale du risque de transmission mère-enfant du VIH, c'est-à-dire en incluant la transmission par l'allaitement maternel ?

2.5. Efficacité à long terme des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement

L'efficacité à long terme des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement a été évaluée pour quatre des essais présentés précédemment dans le chapitre 2.4.1 et le tableau 2, les données des deux essais réalisés en Côte d'Ivoire ayant été analysées ensemble (*Leroy 2002; Petra study team 2002; Jackson 2003*).

Nous détaillons les résultats de cette efficacité à 18 mois dans le tableau 3 présenté sur la page suivante. L'efficacité à long terme de la zidovudine évaluée dans le cadre des essais DITRAME et RETRO-CI, où l'allaitement maternel était pratiqué par 97% des femmes sur une durée médiane de 14 mois, est ainsi diminuée par rapport à celle qui avait été estimée deux mois après l'accouchement (26% vs. 41%). Chez les femmes les plus immunodéprimées, présentant moins de 500 CD4/mm³, une efficacité à long terme non significative de 4% (-30%-29%) avait par ailleurs été mise en évidence. Dans l'essai HIVNET 12, l'allaitement était pratiqué par 99% des femmes, mais sur une durée plus courte de neuf mois en médiane. Une efficacité à 18 mois de 41% avait été mise en évidence. En revanche, dans l'essai PETRA, où seulement trois femmes sur quatre allaitaient sur une durée médiane de sept mois, les taux de transmission du VIH à 18 mois n'étaient pas statistiquement différents entre les différents groupes de traitement.

Tableau 3. Efficacité à 18 mois des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement dans le cadre de quatre essais cliniques conduits en Afrique.

Nom de l'essai Pays	N	Traitement antirétroviral	Taux de transmission à 18 mois % (IC à 95%)	Efficacité % (IC à 95%)
DITRAME - RETRO-CI ¹ <i>Côte d'Ivoire, Burkina Faso</i>	662	AZT Placebo	22,5 (17,6-27,3) 30,2 (25,0-35,4)	26 (2-44) -
PETRA ² <i>Afrique du Sud, Ouganda, Tanzanie</i>	1501	AZT+3TC (a) AZT+3TC (b) AZT+3TC (c) Placebo	14,9 (9,4-22,8) 18,1 (12,1-26,2) 20,0 (12,9-30,1) 22,2 (15,9-30,2)	non statistiquement significatif
HIVNET 12 ³ <i>Ouganda</i>	633	NVP AZT*	15,7 (11,5-19,8) 25,8 (20,7-30,8)	41 (16-59) -

N : nombre de couples mère-enfant analysés ; AZT : zidovudine ; AZT* : zidovudine donnée en dose unique ; NVP : névirapine ; 3TC : lamivudine

AZT+3TC (a) : régime donné en pre- intra- post-partum et postnatal ; AZT+3TC (b) : régime donné en intra-post-partum et postnatal ; AZT+3TC (c) : régime donné en intra partum

¹ Leroy 2002, ² Petra Study Team 2002, ³ Jackson 2003

A long terme, les résultats de ces différentes études montrent ainsi une diminution, voire une perte, de l'efficacité des régimes courts d'antirétroviraux administrés autour de l'accouchement, du fait de l'existence d'une transmission postnatale du VIH liée à la pratique d'un allaitement maternel. Les bénéfices en terme de réduction de la transmission mère-enfant gagnés par l'utilisation de ces antirétroviraux ne sont donc pas maintenus à long terme. Il s'agit donc de compléter les interventions conduites autour de l'accouchement par des interventions postnatales, afin de réduire le risque global de transmission mère-enfant du VIH.

Quelles interventions sont envisageables en Afrique pour contrôler le risque de transmission du VIH pendant la période postnatale ? Que sait-on à l'heure actuelle de l'innocuité et de l'efficacité de ces interventions dans ce contexte africain ?

2.6. Interventions envisageables en Afrique pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH pendant la période postnatale

2.6.1. *Le dilemme de l'alimentation des enfants nés de mère infectée par le VIH en Afrique*

La pratique d'un allaitement maternel est un des modes de transmission privilégiés du VIH de la mère à son enfant. Dans ce contexte, éviter d'exposer l'enfant au lait maternel revient à supprimer ce risque, et constitue donc de prime abord une intervention de santé publique. Si une telle approche est actuellement en vigueur en Europe ou aux Etats-Unis, la problématique se pose différemment dans le contexte de pays moins économiquement favorisés, et ce tout particulièrement en Afrique.

En effet, les femmes enceintes infectées par le VIH en Afrique font face à un véritable dilemme concernant l'alimentation de leur futur enfant.

Le lait maternel est pour l'enfant l'aliment le plus nutritionnellement adéquat. D'une manière générale et en dehors du contexte particulier de l'infection par le VIH, il est recommandé par l'OMS et le fond des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) que les enfants soient allaités exclusivement pendant les six premiers mois de vie, puis que l'allaitement maternel soit poursuivi jusqu'à l'âge de deux ans tout en étant couplé avec l'introduction progressive d'aliments de complément adaptés aux besoins nutritionnels de l'enfant (*WHO 2003a*). Les bénéfices de l'allaitement maternel sont en effet multiples. Il constitue l'apport nutritionnel le mieux adapté au développement de l'enfant tout en étant gratuit. Il confère une protection contre les maladies diarrhéiques et les infections respiratoires, tout particulièrement au cours des trois premiers mois de vie, cette protection diminuant progressivement par la suite (*WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality 2000*). L'enjeu est d'autant plus important que ces événements morbides sont respectivement responsables de 16 et 21% des 4,4 millions de décès survenant chaque année chez les enfants âgés de moins de cinq ans en Afrique (*Bryce 2005*). L'allaitement maternel joue un rôle bénéfique sur le développement psychomoteur, cognitif et neurologique de l'enfant (*Angelsen 2001*). Par ailleurs, la pratique d'un allaitement maternel prolongé contribue à favoriser l'espacement des naissances à l'échelle de la collectivité (*Mondot-Bernard 1981*), ceci est d'autant plus important que l'accès aux structures de planification familiale reste à ce jour difficile en Afrique.

Mais en contrepartie et comme nous l'avons vu précédemment, la pratique d'un allaitement maternel dans un contexte où la mère est infectée par le VIH est responsable d'un

grand nombre de cas d'infections pédiatriques par ce virus. L'implication directe de ce constat réside dans un risque de mortalité considérablement accru chez ces enfants infectés avec une probabilité de survie inférieure à 50% à l'âge de deux ans (*Newell 2004a*), la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH étant à ce jour largement insuffisante à l'échelle du continent africain.

Plusieurs interventions sont envisageables pour réduire le risque de transmission du VIH lié à la pratique d'un allaitement maternel, certaines pragmatiques, d'autres plus théoriques. Les principales sont sans doute des interventions nutritionnelles de type alternatives à l'allaitement maternel prolongé, ou des interventions antirétrovirales reposant sur la prophylaxie d'antirétroviraux chez la mère et l'enfant pendant la période d'allaitement, ou encore sur la prise en charge clinique de la mère par multithérapie antirétrovirale (*Gaillard 2004; Rollins 2004*). Nous allons successivement présenter chacune de ces interventions en discutant par ailleurs leurs risques et avantages.

2.6.2. *Les alternatives à la pratique d'un allaitement maternel prolongé*

2.6.2.1. *Présentation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

La première intervention envisageable consiste à ne pas mettre en œuvre l'allaitement maternel, qui est remplacé par une alimentation de substitution à base de lait maternisé.

Une seconde intervention consiste à réduire la durée de l'allaitement maternel en favorisant la mise en œuvre d'un sevrage précoce à partir du quatrième ou du sixième mois de vie par exemple.

Une troisième intervention reposerait sur la promotion de la pratique d'un allaitement maternel exclusif, c'est-à-dire sans introduction de tout fluide ou solide autre que le lait maternel. Nous avons en effet vu précédemment que des études observationnelles avaient souligné que les enfants allaités exclusivement au cours des premiers mois de vie étaient moins à risque d'être infectés par le VIH en postnatal que ceux qui étaient allaités alors que d'autres aliments liquides (eau, jus de fruit) ou solides (bouillies) étaient introduits dans leur régime alimentaire (*Coutsoudis 2001; Iliff 2005*).

Ces deux dernières interventions peuvent être proposées ensemble pour n'en plus former qu'une seule : allaitement maternel exclusif avec mise en place d'un sevrage précoce.

2.6.2.2. *Obstacles à la mise en œuvre d'alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

Dans un contexte où ces pratiques sont différentes de la modalité d'alimentation infantile couramment pratiquée en Afrique, elles sont potentiellement stigmatisantes pour les femmes qui la mettent en œuvre (*Rankin 2005*). En effet, la pratique d'un allaitement maternel prolongé est socialement valorisée et correspond à une norme en Afrique, et ne pas le pratiquer ou le pratiquer différemment revient à s'exposer au risque d'être perçue comme étant porteuse d'une maladie, et en particulier du VIH.

Le coût de ces interventions constitue un obstacle à leur mise en œuvre. En effet, le coût des substituts de lait maternel est problématique pour la majorité des mères en Afrique. Ainsi par exemple, une boîte de lait maternisé au détail coûte 2.000 Francs CFA (environ 3 euros) à Abidjan, alors que l'on peut estimer que le revenu mensuel d'une famille vivant à Abobo, un quartier populaire de cette ville, est inférieur à 40.000 Francs CFA (environ 60 euros). A cela s'ajoute le coût du matériel nécessaire à la mise en œuvre d'une alimentation artificielle : casseroles et thermos pour bouillir l'eau et la stocker, biberons et tétines. Ce problème de coût existe lorsqu'une alimentation artificielle est débutée depuis la naissance, mais également lorsqu'un sevrage précoce est débuté chez des femmes allaitantes. En effet, à partir du sevrage précoce, l'enfant est trop jeune pour passer au plat familial mais a toujours besoin d'une source d'alimentation lactée substantielle devant être fournie par les substituts de lait maternel.

Par ailleurs, ces interventions sont potentiellement délétères pour la santé infantile si elles ne sont pas correctement pratiquées. Lorsqu'une alimentation artificielle est débutée depuis la naissance, le risque de transmission postnatale du VIH est alors complètement écarté, mais l'enfant est dès sa naissance exposé aux risques liés à une mise en œuvre inappropriée de l'alimentation artificielle : préparation du biberon avec de l'eau souillée, dilution inadéquate du lait maternisé, nombre de biberons inadéquat pour son âge. Lorsqu'elle est pratiquée dans de mauvaises conditions, l'alimentation artificielle est en effet associée avec un risque plus élevé de mortalité, en particulier de cause infectieuse (*Victora 1987; WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality 2000*). Afin de minimiser ces risques, cette intervention est de fait plus appropriée dans les milieux où l'accès à l'eau potable est une réalité. De même, si la mise en œuvre d'un sevrage précoce chez les femmes allaitantes permet de garder les bénéfices de l'allaitement maternel au cours des premiers mois de vie, il n'en demeure pas moins que l'enfant reste exposé au risque de contamination par le VIH au cours de cette période. Il s'agit donc de

déterminer la durée optimale d'allaitement en étudiant la balance des risques et des bénéfices. Un modèle mathématique a mis en évidence que cette durée était de quatre mois (*Nagelkerke 1995*).

On peut également s'interroger sur les répercussions en terme de santé reproductive que pourraient avoir de telles pratiques d'alimentation infantile. En effet, la réduction de la durée d'allaitement ainsi préconisée, en réduisant la stérilité post-partum, peut conduire à un risque accru de nouvelles grossesses, en particulier non désirées, en l'absence de pratiques contraceptives efficaces.

Enfin, la promotion de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé chez un sous groupe de femmes pourrait rendre difficile la communication d'informations concernant l'alimentation infantile en Afrique en polluant les messages de prévention sur cette thématique. Il serait alors délétère en terme de santé publique que des femmes qui ne sont pas infectées par le VIH mettent en oeuvre ces alternatives qui ne leur étaient pas destinées : on parle alors de "spill-over effect" (*Coutsoudis 2002*). L'évaluation de cet effet délétère potentiel devrait par conséquent également être effectuée, même si une telle étude s'avérerait difficile à mettre en oeuvre en pratique.

2.6.2.3. *Innocuité et efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

Jusqu'à présent, l'évaluation de la pratique d'une alimentation artificielle en vue de réduire la transmission postnatale du VIH a été à notre connaissance uniquement évaluée au sein d'un essai clinique randomisé sur la pratique d'alimentation infantile conduit au Kenya (*Nduati 2000; Mbori-Ngacha 2001*) et d'une cohorte prospective mise en place en Ouganda (*Magoni 2005*).

Dans l'essai Kenyan, le risque de transmission postnatale du VIH a été mis en balance avec la survenue à deux ans d'événements morbides sévères et de décès. Nous avons précédemment rapporté les résultats de cette étude en terme de transmission postnatale du VIH (chapitre 2.2.2). Il ne fut rapporté ni excès de morbidité sévère ni de mortalité chez les enfants qui n'étaient pas allaités par rapport à ceux qui l'étaient. Cette étude a été la première à comparer la survenue de ces événements en fonction du mode d'alimentation, mais elle souffre cependant de biais ou de problèmes méthodologiques non négligeables. Les femmes incluses dans cette étude n'étaient pas représentatives de la population générale des femmes enceintes à Nairobi puisqu'elles étaient d'un niveau d'éducation relativement élevé (huit

années en médiane) et suffisamment aisées pour pouvoir acheter elles-mêmes les substituts de lait maternel. Les analyses ont été effectuées en "intention d'allaiter", c'est-à-dire en fonction du groupe d'alimentation infantile décidé lors du tirage au sort. Or, 96% des femmes du bras allaitement maternel ont été compliantes à cette pratique d'alimentation infantile, mais seules 70% des femmes du bras alimentation artificielle l'ont été. Ce biais abouti donc à une sous-estimation du risque de transmission postnatale. Enfin l'interprétation de la description des événements morbides était malaisée : à la lecture du manuscrit, il était en effet difficile de comprendre quelle gravité de morbidité était réellement rapportée (*Mbori-Ngacha 2001*). Ainsi par exemple, les événements morbides n'étaient pas différenciés suivant que l'enfant ait été hospitalisé ou pas. Par ailleurs, les investigateurs de cette étude avaient utilisé la définition de diarrhée recommandée par l'OMS (au moins trois selles liquides par jour pendant au moins deux jours), qui semble cependant peu adaptée à un contexte où nombre d'individus sont illettrés. Il n'était enfin fait mention d'aucune procédure de validation de ces événements morbides.

On peut noter qu'il fut mis en évidence dans ce même essai que la mortalité maternelle à deux ans était trois fois plus élevée chez les femmes allaitantes comparée à celle des mères ne pratiquant pas un allaitement maternel (*Nduati 2001*). Une méta-analyse récente regroupant l'ensemble des essais de prévention de la transmission mère-enfant du VIH de première génération conduits en Afrique (et incluant l'essai Kenyan), soit plus de 4.000 femmes, n'a en revanche pas mis en évidence de différence de mortalité entre les femmes allaitantes et celles qui n'allaitaient pas (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2005*). L'hypothèse suivante fut avancée pour expliquer la différence observée dans l'essai Kenyan : il est théoriquement possible d'observer des troubles nutritionnels graves conduisant à un excès de risque de décès chez les femmes infectées par le VIH qui allaitent par rapport à des femmes non allaitantes, mais cela n'est probable que si elles sont très avancées dans la maladie. Ces décès semblent donc plus liés à l'impact du VIH sur la santé de la mère qu'à l'effet des modalités d'alimentation infantile. Il a par ailleurs été récemment mis en évidence dans une étude conduite en Zambie, qui n'était pas incluse dans la méta-analyse, que la mortalité à un an était comparable entre des mères allaitant sur une longue période (15 mois en médiane) et des mères allaitant sur une période plus courte (quatre mois en médiane) (*Kuhn 2005b*).

Dans l'étude de cohorte réalisée en Ouganda, il a été proposé aux femmes infectées par le VIH de choisir soit une alimentation artificielle, soit un allaitement maternel sur une durée n'excédant pas six mois. L'évaluation fut réalisée à six mois et consista essentiellement à la

présentation des résultats de transmission postnatale : des taux de transmission de 17% (IC à 95% : 11-23) chez les enfants allaités (n=181) et de 5% (2-11) chez les non allaités (n=125) ont été rapportés. Des taux d'événements indésirables apparemment similaires ont été rapportés dans les deux groupes, sans pour autant que ces événements aient été clairement définis dans le manuscrit. De même, il fut mentionné que la croissance était similaire dans les deux groupes, mais les résultats n'ont pas été présentés en détail. Enfin, la méthodologie employée soulevait des questions tant au niveau de la définition des groupes d'allaitement que des analyses des taux de transmission mère-enfant. Nous avons écrit une lettre dans le journal AIDS afin de soulever ces problèmes méthodologiques et pour rappeler la complexité de l'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé dans le contexte africain (*Becquet 2005*). Cette lettre est présentée en annexe (page 234).

A notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour présenté en détail l'efficacité et l'innocuité d'une intervention visant à promouvoir la mise en œuvre d'un sevrage précoce. Une étude de cohorte (Vertical Transmission Study) est actuellement en cours en milieu rural en Afrique du Sud pour évaluer l'effet sur la réduction du risque de transmission postnatale du VIH de la promotion d'un allaitement maternel exclusif suivi d'un sevrage précoce à partir de six mois dans une population où la prévalence du VIH est élevée. Seuls les résultats d'issues de grossesse et de transmission du VIH autour de l'accouchement ont été présentés à ce jour (*Rollins 2005*). Un essai clinique randomisé est également en cours en Zambie (ZEBS - Zambian Exclusive Breastfeeding Study). La randomisation porte sur les conseils nutritionnels prodigués aux femmes : il est conseillé à un groupe de pratiquer un allaitement maternel exclusif puis de sevrer à partir du quatrième mois, et à l'autre groupe de pratiquer un allaitement maternel exclusif mais cette fois sans conseil de restriction particulier concernant la durée de l'allaitement. Le schéma d'étude ainsi que des études répondant à des objectifs secondaires ont été publiés (*Thea 2004; Kuhn 2005a; Kuhn 2005b; Semrau 2005*), mais l'étude répondant à l'objectif principal (innocuité et efficacité de l'intervention) n'a pas encore été publiée à ce jour.

2.6.2.4. *Comment évaluer les alternatives à l'allaitement maternel prolongé ?*

L'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé est complexe et multicritère. Dans la mesure où ces interventions sont potentiellement stigmatisantes et délétères tant pour la santé maternelle que infantile, cette évaluation ne peut en effet pas se

limiter à la seule étude de l'efficacité de ces interventions dans la réduction du risque de transmission postnatale du VIH.

L'acceptabilité sociale de ces interventions est un critère essentiel. Idéalement, cette évaluation devrait être conduite auprès des mères, mais également auprès des personnels de santé censés aider à leur mise en oeuvre.

Il convient également d'évaluer l'impact de ces interventions sur la morbidité, la croissance et la mortalité des enfants. Un consensus a été établi stipulant que ces évaluations devraient se faire jusqu'à l'âge de 24 mois afin de déceler au mieux les effets délétères potentiels de ces interventions sur la santé du jeune enfant (*WHO 1998; Alioum 2001; Alioum 2003*). Chez les enfants allaités sevrés précocement, une attention toute particulière doit être apportée à cette évaluation pendant la période suivant le moment du sevrage.

La mesure du risque de transmission postnatale du VIH permet de mesurer l'efficacité de ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé. Afin de pouvoir porter un diagnostic définitif du statut des enfants vis-à-vis de l'infection par le VIH, cette évaluation doit être réalisée une fois que les mères ont complètement cessé d'allaiter leur enfant.

Ces évaluations doivent être complétées par la mesure de l'incidence des nouvelles grossesses, en particulier non désirées, chez les femmes pratiquant des alternatives à l'allaitement maternel prolongé afin de mesurer l'impact de ces interventions en terme de santé reproductive.

Enfin, l'évaluation concomitante de ces critères permettra de réaliser une analyse de décision pour guider les recommandations en matière d'alimentation infantile chez les enfants exposés au VIH dans différents contextes africains.

2.6.3. *Expression et pasteurisation du lait maternel*

L'université de Pretoria en Afrique du Sud a élaboré une méthode de pasteurisation du lait maternel (Pretoria Pasteurization) visant à réduire la concentration en particules virales libres et cellulaires chez des mères infectées par le VIH (*Jeffery 2000*). L'intérêt de cette méthode est qu'elle a été élaborée pour pouvoir être utilisée facilement par les femmes en Afrique en utilisant un feu dans une cour ou un réchaud dans une cuisine. Le lait maternel est exprimé puis placé dans un récipient propre en verre. Pendant ce temps, la mère fait bouillir de l'eau dans une casserole. Une fois l'ébullition atteinte, l'eau est retirée du feu. Le récipient en verre est alors immédiatement placé dans l'eau pendant environ 20 minutes. Il a été mis en évidence que le lait maternel était alors maintenu à une température comprise entre 57 et

62°C. La mère peut retirer le lait du récipient une fois que la température de l'eau est suffisamment basse pour qu'elle puisse tremper son doigt dedans, ce qui rend cette méthode très pragmatique et adaptée à un contexte où les mères sont souvent illettrées ou n'ont ni montre ni thermomètre. En agissant de la sorte, le VIH contenu dans le lait maternel était inactivé (*Jeffery 2001*). Le lait ainsi préparé restait stérile pendant quatre heures, voire même pendant 12 heures en étant conservé dans son récipient d'origine au réfrigérateur (*Jeffery 2003*).

Une autre méthode visant à désactiver le VIH contenu dans le lait maternel grâce à une source de chaleur très puissante fut également étudiée (Flash Heat Treatment) (*Chantry 2000*). Cette méthode est cependant beaucoup moins pragmatique que la première et ne semble pas être particulièrement adaptée au contexte africain. Elle nécessite en effet une source de chaleur très puissante, difficile à obtenir dans une cour ou une cuisine.

Ces deux méthodes ont été récemment comparées afin d'évaluer leur efficacité à éliminer le virus contenu dans le lait mais également d'étudier la stérilité et la préservation des qualités nutritionnelles du lait maternel ainsi traité (*Israel-Ballard 2005*). Les résultats furent très encourageants pour les deux méthodes, tant au niveau de la dénaturation du virus que de la préservation des qualités anti-infectieuses ou nutritionnelles du lait maternel. Le "Flash Heat Treatment" semblait néanmoins plus efficace que la première méthode pour dénaturer complètement le VIH.

Ces méthodes sont particulièrement intéressantes, mais restent à ce jour très théoriques. Leur avantage principal réside dans le coût réduit nécessaire à leur mise en œuvre. Mais on peut s'interroger sur la faisabilité de telles méthodes à long terme et en continu. Les mères seront-elles suffisamment motivées pour utiliser systématiquement ces méthodes tout au long de la période de lactation ? Seront-elles réalisées dans des conditions d'hygiène acceptables ? De telles méthodes ne risquent-elles pas de stigmatiser les mères ? La réalisation d'une étude prospective conduite sur un large échantillon de mères infectées par le VIH permettrait de répondre à ces interrogations. Ces méthodes de pasteurisation du lait maternel pourraient également être mises en œuvre uniquement à partir d'un certain âge, lorsque l'enfant est moins fragilisé, et ainsi faire suite à une période d'allaitement maternel exclusif par exemple (*Rollins 2004*). Mais là encore, une telle approche n'a pas été évaluée en pratique.

2.6.4. *L'allaitement par une nourrice et les banques de lait*

L'allaitement par une nourrice et la création de banques de lait sont deux interventions essentiellement théoriques dont la mise en œuvre se heurte à d'importantes difficultés pratiques. Les nourrices ou les donneuses de lait doivent être systématiquement dépistées. En outre, l'incidence du VIH est très importante en Afrique, une incidence annuelle de 1% a par exemple été mise en évidence en 2002 chez les femmes en âge de procréer à Abidjan en Côte d'Ivoire (*Sakarovitch 2004*). Ces femmes devraient alors être régulièrement re-dépistées, ce qui pose un problème évident de faisabilité. Par ailleurs, de telles pratiques seraient sans doute particulièrement stigmatisantes.

2.6.5. *Interventions antirétrovirales destinées à réduire la transmission postnatale du VIH*

De nouvelles voies de recherche sont actuellement à l'étude et reposent sur l'administration d'antirétroviraux à la mère et/ou au nouveau-né tout au long de la période d'allaitement (*Gaillard 2004*). Il est possible d'envisager ces nouvelles pistes avec l'accès aux antirétroviraux qui se fait jour en Afrique.

Un premier essai clinique, intitulé SIMBA, a été conduit en Ouganda et au Rwanda où les mères infectées par le VIH ont reçu à partir du troisième trimestre de grossesse un régime court de zidovudine et de didanosine, puis ont été randomisées pour recevoir soit de la névirapine soit de la lamivudine tout au long de la période d'allaitement. Les résultats préliminaires furent rapportés avec des taux de transmission postnatale du VIH autour de 1% dans les deux groupes, mais ces chiffres sont difficiles à interpréter car les enfants n'ont été allaités que pendant trois mois (*Vyankandondera 2003*). De plus, le risque global de transmission n'avait pas été précisé.

Un second essai clinique randomisé, intitulé MASHI, a été conduit en Afrique du Sud. Les mères ont été randomisées dans les groupes suivants : allaitement maternel pendant six mois avec zidovudine donnée à l'enfant tout au long de la période d'allaitement, ou alimentation artificielle depuis la naissance avec zidovudine donnée à l'enfant pendant un mois. Des résultats préliminaires ont été récemment rapportés, mettant en évidence un taux de transmission mère-enfant à sept mois significativement moins élevé dans le bras alimentation artificielle que dans l'autre bras (5,6% vs. 9,1%), mais d'une mortalité significativement plus élevée dans le bras alimentation artificielle que dans l'autre (9,3% vs. 4,9%) (*Shapiro 2005c*). La publication définitive et à plus long terme permettra de trancher sur l'innocuité et

l'efficacité de ces interventions destinées à prévenir la transmission mère-enfant pendant la période postnatale.

Une autre intervention de prévention mérite enfin d'être évaluée pour réduire la transmission postnatale du VIH : un traitement anti-rétroviral hautement actif chez les femmes allaitantes avec indication thérapeutique pour leur propre prise en charge (*Gaillard 2004*). Jusqu'à présent, l'utilisation de multithérapies antirétrovirales était limitée aux seuls pays développés, où il était également recommandé aux mères de ne pas allaiter leur enfant. L'utilisation d'antirétroviraux pour leur propre santé chez des mères allaitantes pourrait apporter de nouveaux espoirs en matière de réduction de la transmission postnatale du VIH en Afrique. En effet, ces traitements permettant de diminuer la charge virale plasmatique, on peut supposer qu'ils agissent également sur la charge virale du lait maternel. Or, la charge virale dans le lait maternel est un déterminant de la transmission postnatale, indépendant de la charge virale plasmatique (*John 2001; Manigart 2004*). Ainsi, la transmission du VIH par le lait maternel pourrait être substantiellement réduite, ce qui permettrait aux enfants nés de mère infectée par le VIH de pouvoir bénéficier des avantages de l'allaitement maternel avec un risque moindre de transmission postnatale (*Semba 1999; Rousseau 2003*). Cependant, une différence dans la diffusion des antirétroviraux entre les deux compartiments, sanguins et lait maternel, pourrait induire une répllication virale locale différente aboutissant à une compartimentalisation des virus distincte entre le plasma et le lait maternel. Le risque serait alors d'une part de sélectionner des virus résistants dans le compartiment "lait maternel" et d'autre part de les transmettre à l'enfant par l'allaitement (*Becquart 2002*).

Certaines de ces questions de recherche ont été récemment étudiées dans une étude conduite chez une vingtaine de femmes infectées par le VIH, allaitantes et traitées par multithérapie antirétrovirale (*Shapiro 2005a; Shapiro 2005b*). Une suppression de la charge virale libre a été mise en évidence chez ces femmes, tandis que la charge virale cellulaire restait décelable chez plus de la moitié des mères. Des concentrations élevées de nevirapine ont été mises en évidence chez les enfants allaités par ces mères, suggérant qu'ils pourraient à la fois bénéficier des effets bénéfiques (prophylaxie contre l'infection par le VIH pendant l'allaitement) mais aussi néfastes (problèmes de tolérance et de mutations de résistance) de cette diffusion d'antirétroviraux. D'autres études sont nécessaires pour étudier ces questions de recherche importantes dans d'autres circonstances, chez des patients infectés par d'autres sous-types viraux et sur des échantillons de taille plus importante. En effet, ces informations sont

capitales à comprendre pour moduler la prise en charge des femmes infectées par le VIH alors qu'elles allaitent, comme c'est couramment le cas en Afrique.

2.6.6. *Recommandations internationales actuelles concernant les modalités d'alimentation infantile des enfants exposés au VIH*

Les recommandations formulées par l'OMS et l'UNICEF précisent que, dans l'état des connaissances actuelles, il est conseillé aux mères infectées par le VIH en Afrique (*WHO 2003b*) :

- d'éviter l'allaitement maternel si les produits de remplacement sont acceptables, faisables, abordables sur le plan financier, durables et sans danger ;
- dans le cas contraire, de pratiquer un allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de la vie. Afin de minimiser le risque de transmission du VIH, il faudrait arrêter l'allaitement maternel dès que possible, en tenant compte des circonstances locales, de la situation individuelle de la femme et des risques que présentent les produits de remplacement.

2.6.7. *Vers la création de projets de recherche pour évaluer des interventions visant à prévenir la transmission postnatale du VIH*

Force est de constater que l'on en sait finalement peu en ce qui concerne l'acceptabilité, la tolérance et l'efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé, dans le contexte que nous venons de relater. Le projet de recherche Ditrane Plus que nous allons décrire dans les chapitres suivants a été mis en place en 2001 à Abidjan en Côte d'Ivoire afin de contribuer à cette thématique de recherche en santé publique.

